

Darstellung von
 ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren

Dieter Pawellek

Darstellung von ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Dieter Pawellek

aus

Ratibor

Oktober 1957

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: -4.DEZ.1957

Diebstahlsverdacht. Ich bin jetzt auf dem Weg nach Hause und

habe mich nicht mehr umgesehen.

Diebstahl der Fahrgeldscheine ist ein verbreiteter Mordanschlag. Ich bin
nicht gefahren. Ich bin jetzt zu Hause.

Mein Name ist nicht bekannt. Ich bin jetzt zu Hause und habe mich
nicht umgesehen. Ich bin jetzt zu Hause.

Mein Name ist nicht bekannt. Ich bin jetzt zu Hause und habe mich
nicht umgesehen. Ich bin jetzt zu Hause.

Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555411_0027

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom Februar 1955 bis Juni 1957 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer möchte ich für das mir jederzeit erwiesene Wohlwollen und seine Hilfe herzlich danken.

Herrn Dr. I. Ugi und Frä. I. Ziegler gilt mein Dank für die Aufnahme von I.R.-Spektren, Herrn H. Geyer und Frä. D. Graf für zahlreiche Mikroanalysen.

Theoretischer Teil

A. Frühere Syntheserversuche von ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren	1
B. Neuer Syntheseweg	2
C. Darstellung von α -Tetralon- β -carbonsäureester	6
D. Bereitung der ω -Brom-fettsäureester	6
E. Die ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-fettsäure-methylester	8
F. Synthese langkettiger, aliphatischer Dicarbonsäuren	12
G. Acyloinkondensation in heterogener Phase	18
H. Acyloinkondensation in homogener Phase	19

Experimenteller Teil

C. Darstellung von α -Tetralon- β -carbonsäureester	20
D. Bereitung der ω -Brom-fettsäureester	21
1) Υ -Brom-buttersäure-methylester	21
2) δ -Brom-valeriansäure-methylester	21
3) ϵ -Brom-capronsäure-methylester	21
4) ω -Brom-önanthsäure-methylester	24
5) ω -Brom-caprylsäure-äthylester	25
6) ω -Brom-pelargonsäure-äthylester	25
7) ω -Brom-undecansäure-äthylester	26
E. Die ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl) ~ fettsäure-methylester	26
1) ~ önanthsäure-methylester	33
2) ~ capronsäure-methylester	34
3) ~ caprylsäure-methylester	39
4) ~ pelargonsäure-methylester	41
5) ~ undecansäure-methylester	42
6) ~ laurinsäure-methylester	42
7) ~ myristinsäure-methylester	42
F. Synthese langkettiger, aliphatischer Dicarbonsäuren	44
I. Darstellung alicyclischer β -Keto-carbonsäureester	44
1) Cyclopentanon-2-carbonsäureester	44
2) Cyclohexanon-2-carbonsäureester	44
3) Cycloheptanon-2-carbonsäureester	45

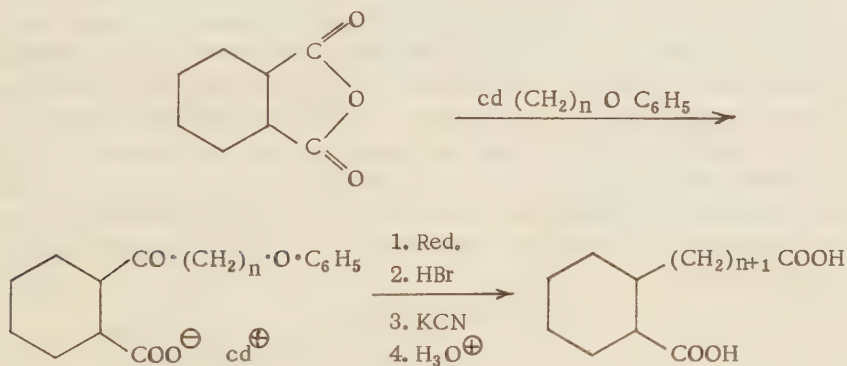
	Seite
II. Alkylierungsreaktionen in Äthanol	46
1) Sebacinsäure	48
2) Nonan-1,9-dicarbonsäure.	49
III. Alkylierungsreaktionen in Benzol	50
1) Azelainsäure	51
2) Thapsiasäure	53
G. Versuche zur Acyloinkondensation in heterogener Phase	54
I. Kondensation der Methylester	55
II. Kondensation der Phenylester.	57
III. Kondensation des hydrierten Produktes	60
H. Versuche zur Acyloinkondensation in homogener Phase	61
Literaturverzeichnis.	64

Theoretischer Teil

Das ursprüngliche Ziel der Arbeit war die Erschliessung mittlerer und grosser Benzo-cyclanone mittels der Acyloinkondensation in Analogie zu der Synthese der entsprechenden Cyclanone von V. PRELOG, L. FRENKIEL, M. KOBELT und P. BARMAN (Lit. 1). Für die Anwendung dieser Synthesemethode ist die präparative Zugänglichkeit der ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren Voraussetzung.

A. Frühere Syntheseversuche von ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren

Den Bemühungen E. RAUENBUSCHs (Lit. 2) in unserem Arbeitskreis um eine ergiebige, allgemeine Synthese dieser Dicarbonsäure-Klasse, waren nur Teilerfolge beschieden. Die vom Phthalanhydrid ausgehende einseitige Kettenverlängerung mittels Organo-cadmium-Verbindungen nach P.L. de BENNEVILLE (Lit. 3) folgt dem Schema:



Die anschliessende Reduktion der zur Carboxylgruppe ortho-ständigen Carbonylgruppe brachte ungewöhnliche Schwierigkeiten mit sich und führte selbst bei der grossen Auswahl an Reduktionsmethoden nicht zu dem gewünschten Produkt. Die erfolgreiche Reduktion der als Zwischenstufe auftretenden Phthalide mit Jodwasserstoff bietet kaum eine für den grösseren Versuchsmassstab geeignete Methode.

Nicht günstiger verliefen die Versuche in der Homo-phthalsäure-Reihe. Auch hier war nach der Kettenverlängerung die Reduktion des Carbonyls nicht ohne Wechselwirkung mit der Carboxylgruppe zu bewerkstelligen.

An der β -(o-Carboxy-phenyl)-propionsäure bzw. deren Estersäurechlorid erwies sich weniger die Kettenverlängerung über die Organo-cadmium-Ver-

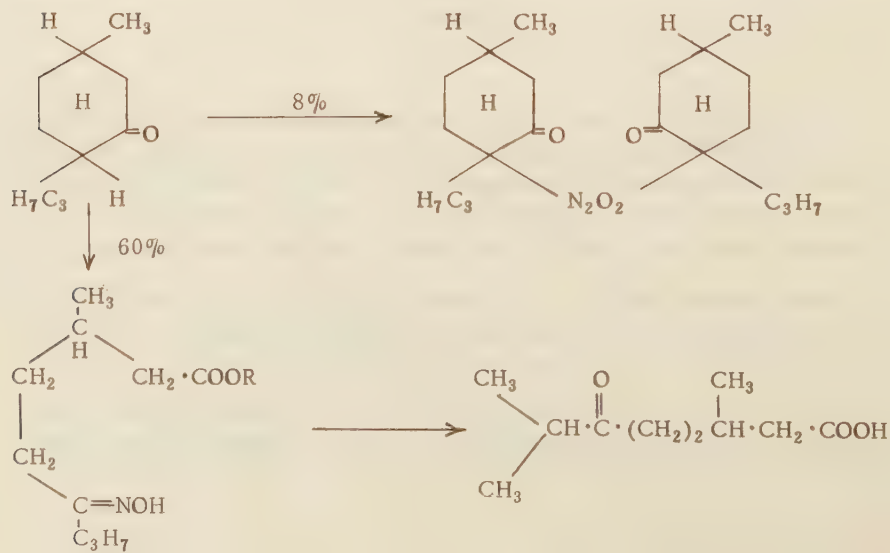
bindung, als die über die Acetessigester-Acylierung als erfolgreich. Die mässigen Ausbeuten und die grosse Stufenzahl waren jedoch unbefriedigend.

Eine spezielle Synthesemethode der ω -(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure ging vom Benzo-cyclooctenon-oxim aus und bestand in der Aufspaltung zur ω -(o-Amino-phenyl)-capronsäure. Über Diazotierung und Einführung der Nitrilgruppe nach Sandmeyer gelangte RAUENBUSCH nach Verseifung zur ω -(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure in einer Gesamtausbeute von ca. 24% d.Th.

B. Neuer Syntheseweg zu ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren

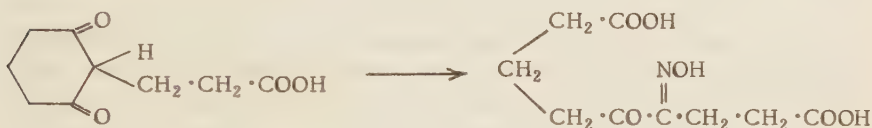
Wie man dem Vorausgegangenen entnehmen kann, eröffnen die bisherigen Beiträge keinen präparativen Zugang zu der gewünschten Stoffklasse. Ein neuer Syntheseweg liess sich nun auf die sogenannte nitrosierende Spaltung gründen. Man versteht darunter die Nitrosierung eines alicyclischen Ketons an einem tertiären C-Atom unter Aufspaltung des Ringes und Übergang in das Oxim.

Der Wunsch, in Analogie zu Campherchinon, zum entsprechenden Orthodiketon des Menthons zu gelangen, führte A.v. BAEYER und O. MANASSE (Lit. 4) zur Aufdeckung der nitrosierenden Spaltung an cyclischen Ketonen, welche an Verbindungen vom Typ des Acetessigesters von A. HANTZSCH (Lit. 5) und später an alicyclischen β -Keto-carbonsäureestern von W. DIECKMANN (Lit. 6) beschrieben wurde. Bei der Einwirkung von Amylnitrit und konz. Salzsäure auf Menthon konnten obige Autoren nur 8% eines tertiären Bis-nitroso-ketons isolieren. Die Hauptmenge, und zwar 60%, wurden als 2,6-Dimethyl-3-oximino-octansäure identifiziert. Die Spaltung des Oxims gelang durch Kochen mit verdünnten Säuren.

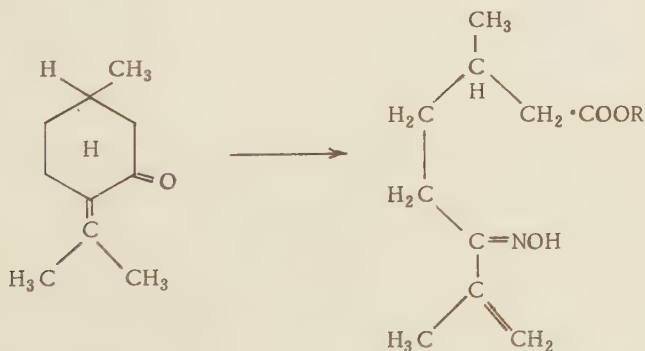


Die Nitrosierung war also nicht an der Methylengruppe, sondern am tert. C-Atom erfolgt, wobei das Zwischenprodukt unter Wasseraufnahme eine von Ringöffnung begleitete Spaltung erlitt. Wurde nach einer späteren Mitteilung (Lit. 7), anstelle der konz. Salzsäure Acetylchlorid verwendet, so stieg die Ausbeute am Bis-nitroso-menthon auf 40%.

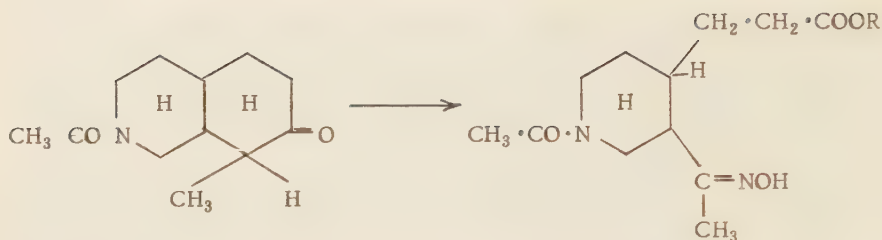
Eine weitere säure-katalysierte nitrosierende Spaltung nahmen H.v. PECH-MANN und N.V. SIDGWICK (Lit. 8) an der β -(Dihydro-resorcin)-propionsäure vor und hatten mit 30% Erfolg.



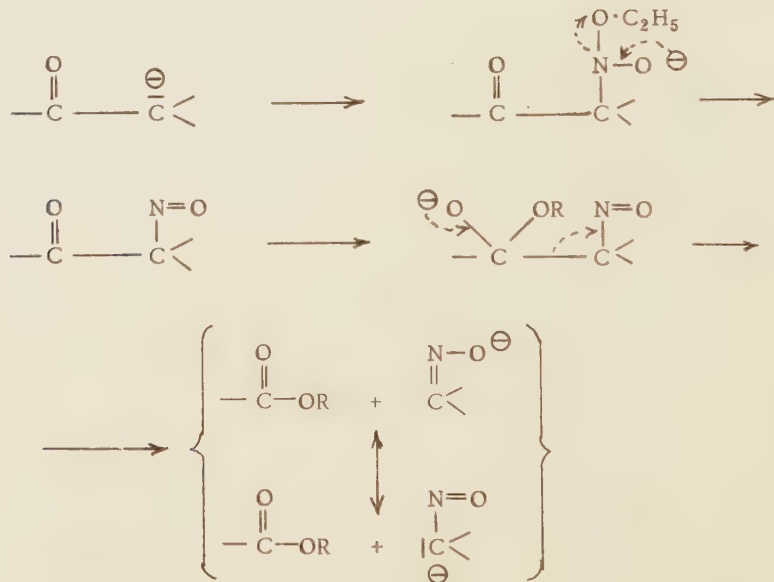
Später gelangten R. CLARKE, A. LAPWORTH und E. WECHSLER (Lit. 9) durch Aufspaltung von Pulegon in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Natrium-äthylat und Äthylnitrit zu dem Oxim einer Säure, die sie Iso-pulegonsäure nannten und die bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ausser flüchtigen Bestandteilen wie salpetrige Säure, Ameisensäure und Essigsäure noch β -Methyl-adipinsäure lieferte.



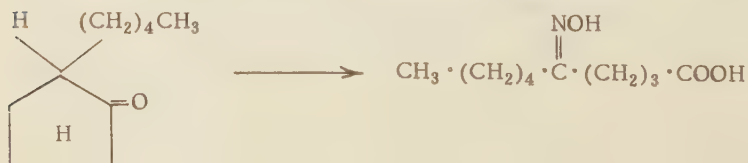
Ein weiteres Beispiel der basen-katalysierten Sprengung findet sich bei R.B. WOODWARD und W.v.E. DOERING (Lit. 10) im Zuge der Totalsynthese des Chinins. Es handelt sich dabei um den Übergang von cis-N-Acetyl-7-keto-8-methyl-decahydro-isochinolin in N-Acetyl-10-oximino-dihydro-homo-mero-chinin-äthylester mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 68%.



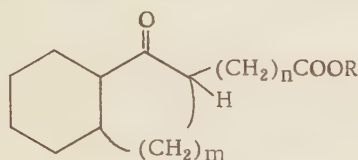
Als Reaktionsmedium wurde absolutes Äthanol verwendet, und die nitrosierende Spaltung in Gegenwart von Natrium-äthylat und frisch über Ätzkali destilliertem Äthylnitrit vorgenommen. Die Reaktionstemperatur wurde unter 0°C gehalten. Die Reaktionsdauer wurde mit 18 Std. angegeben. Für den Mechanismus schlug WOODWARD folgendes Schema vor:



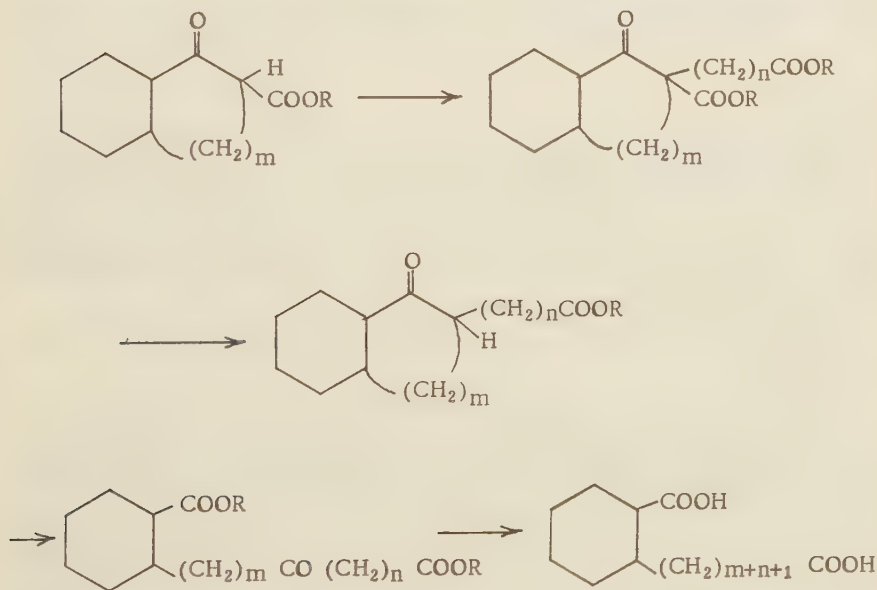
Ein Beitrag jüngsten Datums zu dieser Reaktion stammte von R. LUKES[✓] und J. PLEŠEK (Lit. 11). Bei der Reaktion von 4 mMol 1-Amyl-cyclopentanon-2 mit 5 mMol Natrium in 10 ml Äthanol und 4.5 mMol Äthylnitrit wollen die Autoren 80% an der 5-Ketocaprinsäure erhalten haben.



Um nun zur Darstellung von ω -(α -Carboxy-phenyl)-fettsäuren in entsprechender Variationsbreite durch Einbeziehen obigen Reaktionsschemas zu kommen, war es notwendig, folgende β -substituierte Benzo-cyclenone darzustellen:



Es lag nahe, vom Typ eines α -Keto- β -carbonsäureesters auszugehen und dieses System mit seinem aciden Wasserstoff durch Alkylierung mit verschiedenen langkettigen ω -Halogen-fettsäureestern (zur Variation von n) in ein β,β -disubstituiertes Produkt überzuführen. An die nachfolgende Verseifung sollte sich die Decarboxylierung der freien α -Keto- β -carbonsäure anschliessen. Veresterung, nitrosierende Spaltung, Freisetzung des Ketons aus dem Oxim und Reduktion wären die nächsten Stufen. Folgendes Schema gibt den Syntheseweg wieder:



C. Darstellung von α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester

α -Tetralon- β -carbonsäureester ist wesentlich leichter zugänglich als α -Hydrindon- β -carbonsäureester und Benzo-suberon-carbonsäureester; er ist geradezu prädestiniert, als Ausgangssubstanz für die Ausarbeitung der Modellreaktionen zu dienen. Im Gegensatz zum Hydrindon und Benzo-suberon vollzog sich am α -Tetralon die Kondensation mit Oxalsäure-diäthylester und die anschließende Decarbonylierung zum α -Keto- β -carbonsäureester ohne Schwierigkeit. Die Vorschrift von W. HÜCKEL und E. GOTH (Lit. 12) wurde etwas modifiziert, wobei die Ausbeute auf das Doppelte, nämlich auf 90% stieg und fast die Ausbeuten von W.E. BACHMANN (Lit. 13) am Beispiel des 6-Methoxy-tetralon-(1)-2-carbonsäureesters erreichte.

Um ein möglichst umfassendes Bild von der Anwendungsbreite dieses neuen Syntheseweges zu erhalten, erwies es sich als notwendig, für den nächsten Schritt, die Alkylierung des α -Tetralon- β -carbonsäureesters zur Stufe des β , β -disubstituierten Produktes, eine ganze Reihe von ω -Halogen-fettsäureester zur Verfügung zu haben.

D. Bereitung der ω -Halogen-fettsäureester $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$

n = 3:

γ -Brom-buttersäure-methylester war in 93proz. Ausbeute zugänglich durch Einleiten von wasserfreiem Bromwasserstoff in Butyrolacton und anschließende Veresterung des rohen Spaltproduktes mit Methanol, Methylenchlorid und konz. Schwefelsäure nach der Arbeitsmethodik von R.O. CLINTON und S.C. LASKOWSKI (Lit. 14). Diese Art der Veresterung erwies sich auch bei den anderen Beispielen dieser Art als vorteilhaft.

n = 4:

δ -Brom-valeriansäure-methylester wurde nach G. BÜCHI und O. JEGER (Lit. 15) durch Oxydation von Cyclopentanone mit Kaliumpersulfat sowie Bromierung mittels 48proz. Bromwasserstoffsäure und anschließender Veresterung mit 72proz. Ausbeute dargestellt.

n = 5:

ϵ -Brom-capronsäure-methylester wurde auf verschiedenen Wegen dargestellt.

a) Bei der Oxydation von Cyclohexanon mit Perhydrol zur Oxy-capronsäure bzw. deren Lacton mit darauffolgender Bromierung und Veresterung erzielte ich nur eine 14proz. Ausbeute. H.W. HEINE und H. JONES (Lit. 16) gaben 19% und

S.W. FOX et al. (Lit. 17) gar 28% d.Th. an.

b) Ergebnislos verliefen die Versuche der halbseitigen Cyanierung am 1,5-Dibrom-pentan, obwohl J.B. CONANT et al. (Lit. 18) mit der gleichen Methode vom 1-Chlor-3-brom-propan in 44proz. Ausbeute zum γ -Chlor-buttersäure-nitril gelangten.

c) Günstiger als obige Versuche erwies sich die Malonestersynthese mit Acetoxy-butyl-bromid, oder noch besser, mit Phenoxy-butyl-bromid nach C.S. MARVEL et al. (Lit. 19), die mit 27% bzw. 42% d.Th. zum Erfolg führten.

n = 6:

ω -Brom-önanthsäure-methylester konnte wie sein niederes Homologes über die Malonestersynthese mit Phenoxy-pentyl-bromid dargestellt werden, wobei die Ausbeute von 35% d.Th. erreicht wurde. Dieses Ergebnis erwies sich dem Hunsdiecker-Abbau am Korksäure-monomethylester als unterlegen, der letztlich eine Ausbeute von 50% d.Th. erbrachte. Zur Darstellung der Halbesters standen Vorschriften von R. HUISGEN und V. VOSSIUS (Lit. 20) zur Verfügung. Der Abbau über das Silbersalz des Halbesters nach H. HUNSDIECKER und C. HUNSDIECKER (Lit. 21) konnte ohne Schwierigkeit in der Ausbeute reproduziert werden.

n = 7:

ω -Brom-caprylsäure-äthylester wurde dargestellt durch Hunsdiecker-Abbau des Azelainsäure-monoäthylesters in 75proz. Ausbeute.

n = 8:

ω -Brom-pelargonsäure-äthylester ebenfalls dargestellt durch Hunsdiecker-Abbau am Sebacinsäure-monoäthylester mit einer Ausbeute von 65% d.Th.

n = 10:

ω -Brom-undecansäure-äthylester fiel in 91proz. Ausbeute bei der Anlagerung von wasserfreiem Bromwasserstoff an Undecylensäure äthylester unter Peroxykatalyse nach der Vorschrift von R. HUISGEN und H. BRADE (Lit. 22) an. Diese Verbindung stellte in meiner Versuchsreihe die Komponente mit der höchsten Gliederzahl n dar.

E. Darstellung von ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-
fettsäure-methylester

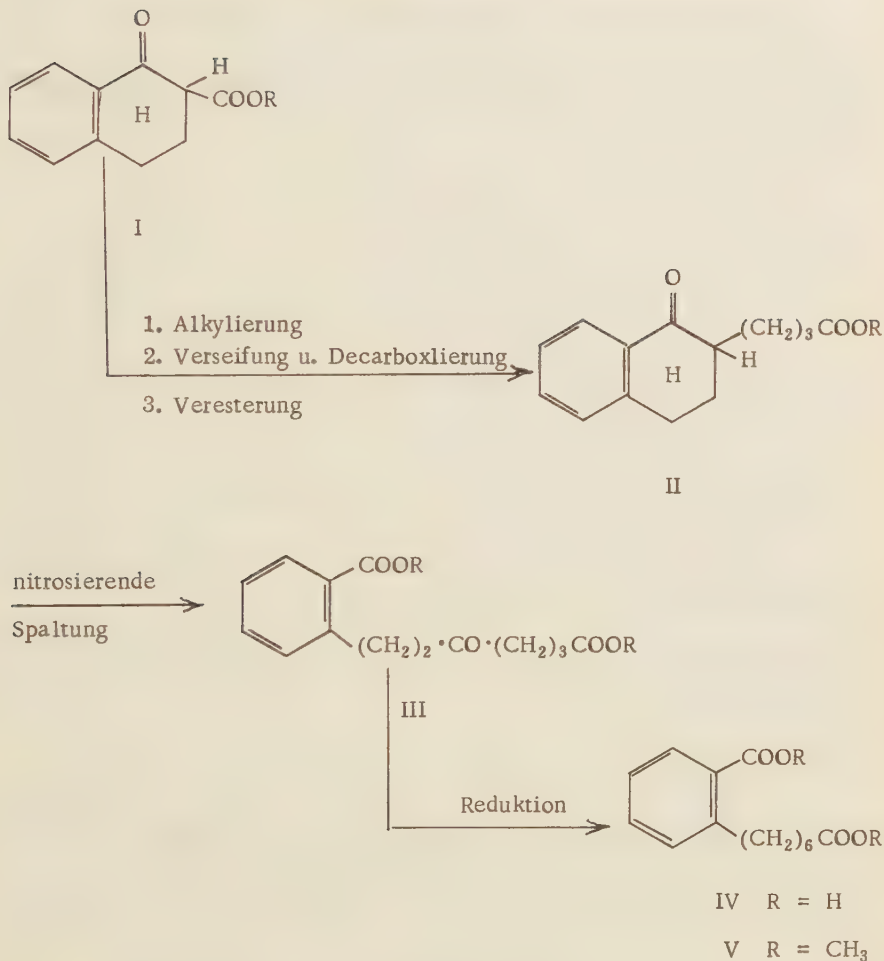
1. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthsäure-methylester

Die Reaktion des α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylesters mit einer stöchiometrischen Menge an Natrium-äthylat in absolutem Alkohol (das Äthanol wurde stets mit Natrium und Phthalester von letzten Wasserspuren befreit ⁺) und 1.2 Äquivalenten γ -Brom-buttersäure-methylester verlief glatt und zeigte nach mehreren Vorversuchen unter verschiedenen Bedingungen nicht die von G.D. JOHNSON (Lit. 23) beschriebenen Schwierigkeiten. Ohne die alkylierte Zwischenstufe zu isolieren, wurde das Reaktionsprodukt verseift und decarboxyliert, wobei das alkalische Medium dem sauren überlegen war. Nach der Veresterung wurde der γ -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-buttersäure-methylester mit der beachtlichen Ausbeute von 73% d.Th. erhalten.

Reihenversuche zur nitrosierenden Spaltung ergaben folgende Bedingungen als optimal: 1 Äquivalent des cyclischen Ketons wurde in abs. äthanolischer Lösung bei -20°C mit 1 Äquivalent Natrium-äthylat und 2.2 Äquivalenten Äthylnitrit behandelt. Gegen Luftfeuchtigkeit geschützt wurde das Gemisch 12 Std. im Eisschrank aufbewahrt. Beim anschliessenden Zusatz von konz. Salzsäure vermochte das überschüssige Äthylnitrit bzw. die freie salpetrige Säure das Ketoxim in das Keton überzuführen; die Reaktion vollzieht sich dabei unter Freisetzung von Stickoxydul. Die Ausbeuten an destilliertem ω -(o-Carbäthoxy-phenyl- δ -keto)-önanthsäure-äthylester schwankten zwischen 60-80% d.Th. Die Ausbeute wurde nur geringfügig verändert, wenn das Gemisch einer kürzeren oder längeren Reaktionsdauer im Eisschrank unterworfen wurde; auch die Wahl des Nitrosierungsmittels und die Vertauschung der Reihenfolge, in der die einzelnen Komponenten miteinander zur Reaktion gebracht wurden, prägte sich in der Ausbeute allenfalls mit 10% aus. Liess man jedoch die Redoxreaktion des Oxims mit der freien salpetrigen Säure länger als 30 Min. andauern, so fiel die Ausbeute rapide ab. Völlig erfolglos verliefen die Versuche einer säure-katalysierten nitrosierenden Spaltung.

Die Reduktion der Ketogruppe gelang nach Wolff-Kishner, in der von HUANG-MINLON [J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946)] modifizierten Methode, mit 50proz. Ausbeute. Das Endprodukt wurde als Dimethylester isoliert. Auf diesem Synthesewege war es also gelungen, den ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthsäure-methylester mit einer Ausbeute von 30% d.Th., bezogen auf 1-Tetralon-2-carbonsäureester, über alle Stufen hinweg darzustellen.

⁺) E.L. SMITH, J. chem. Soc. (London) 1927, 1288.



2. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-capronsäure-methylester

α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester wurde der Michael-Addition an Acrylsäure-äthylester und das entstandene Additionsprodukt der angegebenen Stufenfolge unterworfen. Das zu erwartende Endprodukt, die ω -(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure findet sich in der Dissertation von E. RAUENBUSCH (Lit. 2) schon beschrieben, so dass eine Probe zur Identifikation zur Verfügung stand.

Die von W. E. BACHMANN und G.D. JOHNSON (Lit. 24) beschriebene Cyanäthylierung des Tetralon-2-carbonsäureesters wurde durch die Wahl des Äthanol-

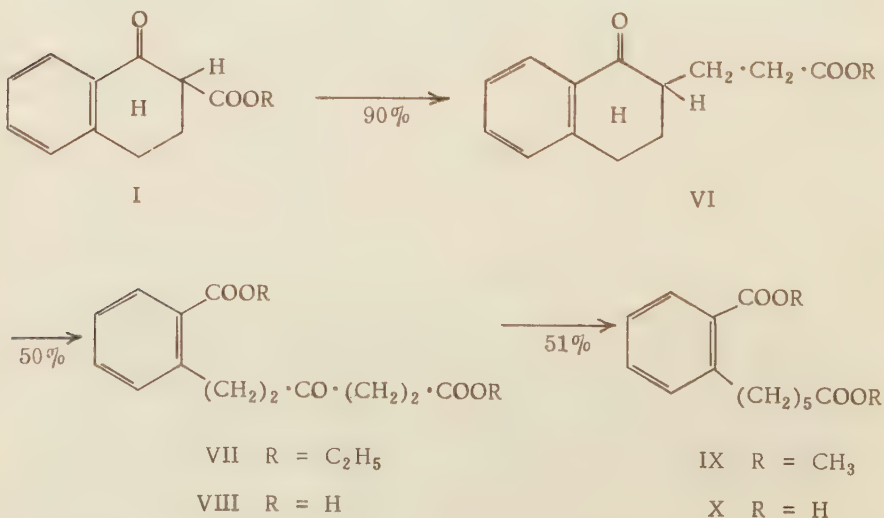
als Lösungsmittel ökonomischer gestaltet. Bei der Überführung in die α -Tetralon- β -propionsäure erwies sich die alkalische Verseifung und Decarboxylierung der sauren überlegen. Unter den oben erwähnten Bedingungen der nitrosierenden Spaltung wurden 50 - 60% d.Th. an destilliertem ω -(o-Carbäthoxy-phenyl- γ -keto)-capronsäure-äthylester erhalten.

Die Reduktion nach Wolff-Kishner führte mit einer Ausbeute von 51% d.Th. zu der ω -(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure. Nach der Veresterung fielen, bezogen auf Tetralon-2-carbonsäureester, 20 - 25% d.Th. am Dimethylester an.

Erfolgte in weiteren Reduktionsversuchen der Alkalizusatz erst nach der Hydrazonbildung, so lieferte die Reaktion sowohl unter den normalen als auch unter verschärften Temperaturbedingungen neben viel Harz farblose, stickstoffhaltige Kristalle. Das gleiche Resultat erbrachte auch die an der freien Keto-säure vorgenommene Reduktion; möglicherweise handelte es sich um das Pyridazinon. Diese Verbindungen vermögen nach G. LOCK (Lit. 25) als Zwischenprodukt bei der Hydrazinbehandlung der γ -Keto-säuren zu entstehen, geben aber normalerweise bei 220°C die üblichen Produkte der Wolff-Kishner-Reduktion.

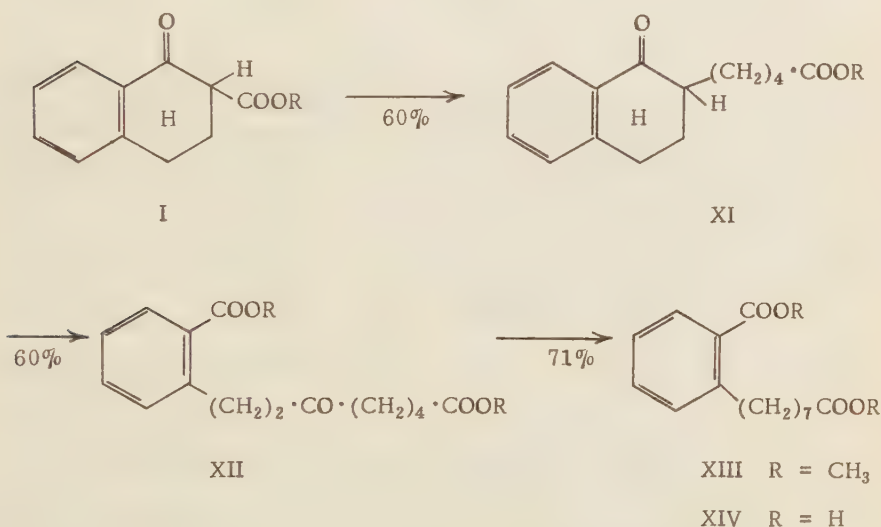
Die Reduktion nach CLEMMENSEN-MARTIN (Lit. 26) führte bei 30stündiger Reaktionsdauer mit nur 22% d.Th. zum gewünschten Produkt.

Zur Reduktion durch Hydrogenolyse des Thioketals wurde dieses nach L.F. FIESER (Lit. 27) dargestellt. Die Desulfurierung desselben konnte allerdings nicht erreicht werden.



3. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-caprylsäure-methylester

Die obige Stufenfolge konnte ohne Schwierigkeiten auf das System α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester und δ -Brom-valeriansäure-methylester übertragen werden. Das Schema gibt die Ausbeuten wieder.



4. ω -(o-Methoxy-carbonyl)-pelargonsäure-methylester

Ohne Änderung der Vorschriften konnte die Reaktion auf das System Tetralon-2-carbonsäureester und ϵ -Brom-capron-säureester übertragen werden. Die Gesamtausbeute des in der Überschrift genannten Dimethylesters betrug hier allerdings nur 10% d.Th.

5. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-undecansäure-methylester

Die Umsetzung des Tetralon-2-carbonsäureesters mit ω -Brom-caprylsäure-esters verlief analog und lieferte 5% d. Th. des gewünschten Dimethylesters.

6. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-laurinsäure-methylester

Die Reaktion mit ω -Brom-pelargonsäureester entsprach im Verlauf und in der mageren Gesamtausbeute dem vorhergehenden Beispiel.

7. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester

Der ω -Brom-undecansäureester stand als Alkylierungskomponente mit der höchsten Gliederzahl n zur Verfügung. Das Endprodukt fiel mit 20% d.Th. an.

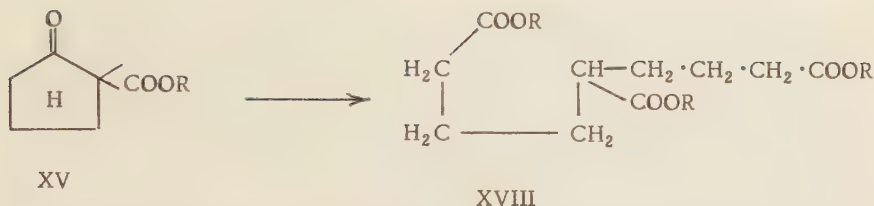
m	ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl-  $(CH_2)_mCOOR$	Sdp. in °C 0.01 Torr	Ausbeute
5	capronsäure-methylester	145-147	20-25% d.Th.
6	önanthsäure-methylester	150-152	30% d.Th.
7	caprylsäure-methylester	154-161	25% d.Th.
8	pelargonsäure-methylester	164-168	10% d.Th.
9	-	-	-
10	undecansäure-methylester	170-180	5% d.Th.
11	laurinsäure-methylester	180-185	5% d.Th.
12	-	-	-
13	myristinsäure-methylester	195-206	20% d.Th.

F. Synthese langkettiger, aliphatischer Dicarbonsäuren

Die Befunde in der Reihe des α -Tetralon- β -carbonsäureesters zeigen eindeutig die Möglichkeit einer Kettenverlängerung über das tertiäre C-Atom eines cyclischen Ketons. Wenngleich die nachfolgenden aliphatischen Dicarbonsäuren wesentlich bequemer zugänglich sind als die ω -(o-Carboxy-phenyl)-fettsäuren, bot es dennoch Interesse, die skizzierte Dicarbonsäure-Synthese auch von Cyc-lanon-(1)-carbon-säureestern-(2) aus zu erproben. Die Bereitung der β -Keto-ester aus Cyclopentanon, -hexanon und -heptanon erfolgte nach bekannten Methoden. Die unterschiedliche Neigung zur alkalischen Spaltung des 5-, 6- bzw. 7-Ringes erlaubte für die Alkylierung der Cyc-lanon-carbonsäureester-(2) kein Universalrezept.

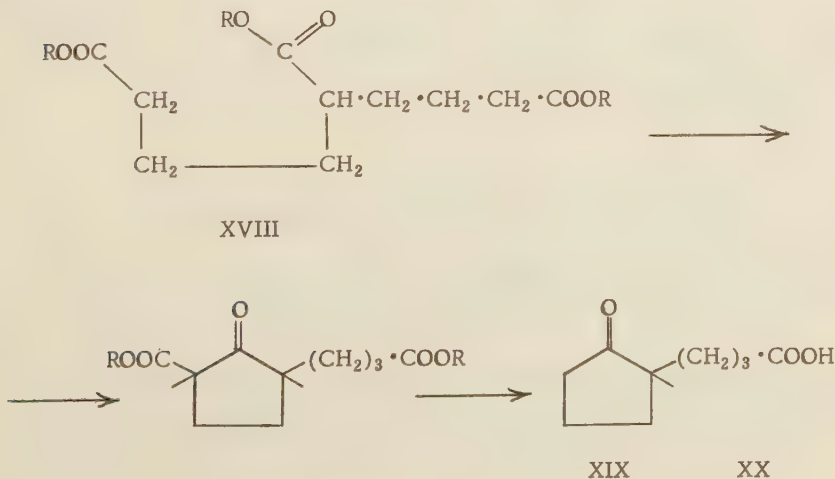
1. Alkylierung von Cyclopentanon-(1)-carbonsäureester-(2)

Nahm man die Alkylierung dieses β -Keto-esters mit γ -Brom-buttersäureester unter der Einwirkung von Natrium-äthylat in Äthanol vor, bei gleichen experimentellen Bedingungen wie in der Tetralon-2-carbonsäureester-Reihe, so erhielt man lediglich δ -Carbäthoxy-azelainsäure-diäthylester.



Um diese Ringspaltung zu vermeiden, wurden die Bedingungen der Alkylierung modifiziert. Da eine Vergrößerung des molaren Verhältnisses von β -Keto-carbonester oder dem ω -Brom-fettsäureester zu dem eingesetzten Natrium nach W. DIECKMANN (Lit. 28) die Spaltung nur geringfügig änderte, wurde nach H.T. OPENSHAW und R. ROBINSON (Lit. 29) vorgegangen. Zu einer eisgekühlten Lösung in absolutem Äthanol von 1 Äquivalent Cyclopentanon-carbonsäureester-(2), 1.1 Äquivalenten γ -Brom-buttersäureester und einer katalytischen Menge an Natriumjodid wurde die alkoholische Natrium-äthylat-lösung zugetropft. Auch bei diesem Ansatz wurde lediglich der Tricarbonsäureester isoliert.

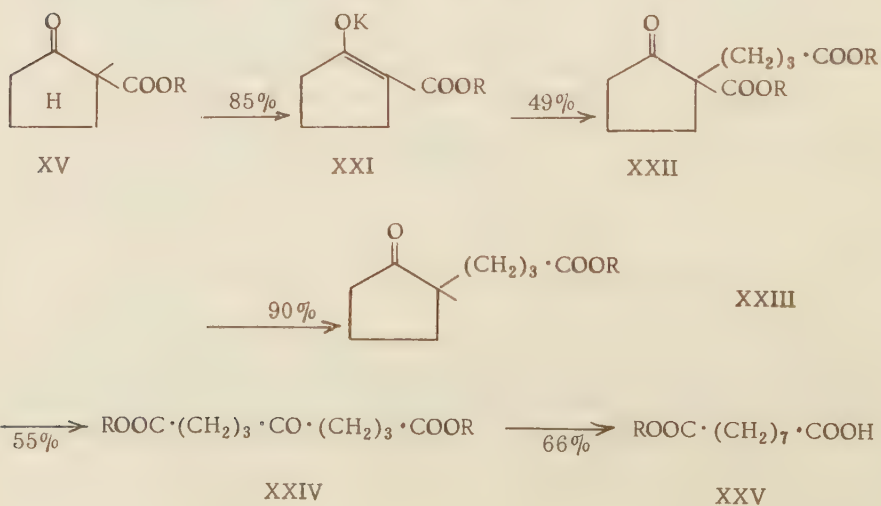
Andererseits war bekannt, dass den alicyclischen β -Keto-carbonsäureestern mit 5gliedrigem Ring eine so hohe Bildungstendenz zukommt, dass sich der Ringschluss bereits mit alkoholischer Natrium-äthylat-Lösung erzielen lässt (Lit. 30). Tatsächlich zeigte es sich, dass zu 20% ein solcher Ringschluss stattgefunden hatte, wenn man den Tricarbonsäureester nochmals mit Natrium-äthylat am Rückfluss erhitzte. Nach der Verseifung und Decarboxylierung zur γ -[Cyclopentanon-1-(2)]-buttersäure war die Gesamtausbeute bereits auf 7% d.Th. abgesunken, so dass eine Weiterarbeit auf diesem Wege nicht mehr rentabel erschien.



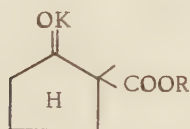
Des Ausschlusses von Alkohol als Reaktionsmedium bediente sich bereits W. DIECKMANN (Lit. 28); bei der Reaktion des Alkalisalzes eines β -Keto-esters mit Alkyl-halogenid in Benzol wurde eine glatte Alkylierung erzielt. Mit feinverteiltem Natrium in thiophen- und wasserfreiem Benzol konnten R.P. LINSTEAD et al. (Lit. 31) eine 75-85proz. Ausbeute an 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1)-essigsäure-äthylester-(2) erreichen.

Als ich γ -Brom-buttersäureester als Alkylierungskomponente verwendete, zeigte die Aufarbeitung, dass sich die Hauptmenge des β -Keto-esters nicht umgesetzt hatte; die starke Abscheidung von NaBr legte die Bildung des Cyclopropan-carbonsäureesters aus dem γ -Brombuttersäureester nahe. Der Siedepunkt des Cyclopropan-carbonsäure-esters stimmte mit der Literaturangabe überein. Nur 10% d.Th. fielen als 2-Carbäthoxy-cyclopentanon-(1)-buttersäure-äthylester-(2) an.

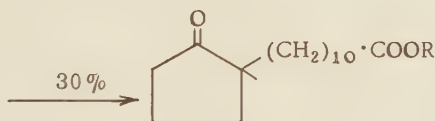
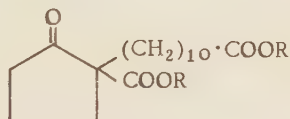
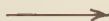
Nach R. MAYER (Lit. 32) ist es vorteilhaft, das trockene Kaliumsalz des Cyclopentanon-2-carbonsäureesters im inerten Lösungsmittel zu alkylieren. Die Behandlung der alkoholischen Lösung des β -Keto-esters mit Kalilauge lieferte das Kaliumsalz, dessen Ausscheidung durch Ätherzusatz vervollständigt wurde. Nach 20stündigem Kochen des Kaliumsalzes mit γ -Brom-buttersäureester in Benzol konnte ich das gewünschte Alkylierungsprodukt in 40proz. Ausbeute erhalten. Nach der üblichen Verseifung, Decarboxylierung und Veresterung der Monocarbonsäure lieferte die nitrosierende Spaltung unter den bereits bekannten Bedingungen 55% d.Th. an δ -Keto-azelainsäure-diäthylester. Nach der Wolff-Kishner-Reduktion konnte die Azelainsäure mit einer Gesamtausbeute von 16% d.Th. über alle Stufen hinweg isoliert werden.



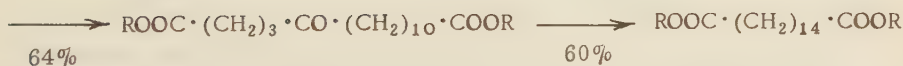
Ebenso erfolgreich verläuft der Umsatz mit ω -Brom-undecansäure-äthylester in Xylol. Auch hier lieferte das Kaliumsalz des β -Keto-carbonsäureesters in 30proz. Ausbeute den spaltfähigen ω -[Cyclopentanon-1-(2)]-undecansäure-äthylester. An destilliertem δ -Keto-tetradecandicarbonsäure-diäthylester fielen nach der Nitrosierung 64% f.Th. an. Die Reduktion der Ketogruppe verlief glatt nach Wolff-Kishner. Um die Thapsiasäure rein zu erhalten, wurde das gesamte Rohprodukt verestert und fraktioniert destilliert. Der Thapsiasäuredimethylester kristallisiert in feinen Plättchen und lieferte nach alkalischer Verseifung die freie Thapsiasäure in einer Gesamtausbeute von 12% d.Th.



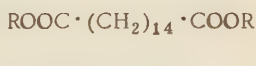
XXI



XXVI



XXVI



XXVIII R = CH₃

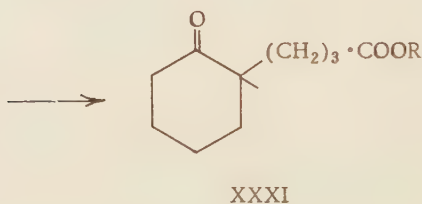
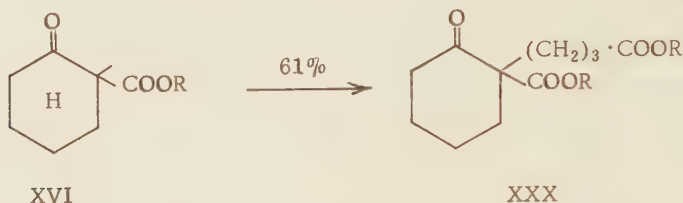
XXIX R = H

2. Alkylierung von Cyclohexanon-carbonsäureester-(2)

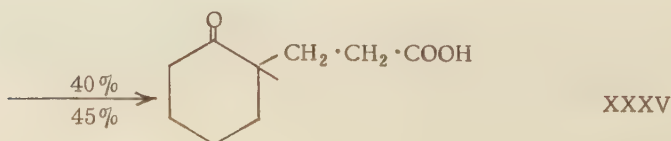
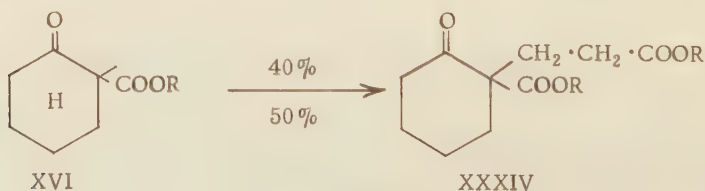
In diesem Falle konnte bei der Alkylierung in Äthanol, durchgeführt unter den Bedingungen der Tetralon-2-carbonsäureester-Reihe, weder das cyclische noch das offenkettige Alkylierungsprodukt analysenrein isoliert werden.

Wenn man zu der siedenden alkoholischen Lösung von Cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester und γ -Brom-buttersäure-methylester die alkoholische Natrium-äthylat-Lösung zutropfte, so fielen 25% d.Th. am 2-Carbäthoxy-

cyclohexanon-(1)-buttersäure-äthylester-(2) an. Die Ausbeute stieg auf 50% d.Th., wenn man noch eine Spatelspitze Natriumjodid zusetzte; Arbeiten bei 0°C lieferte gar 61% d.Th. vom gewünschten Alkylierungsprodukt. Nach der Verseifung, Decarboxylierung und Veresterung gab die nitrosierende Spaltung 51% d.Th. an destilliertem δ -Keto-sebacinsäure-diäthylester. Nach der Wolff-Kishner-Reduktion betrug die Gesamtausbeute an Sebacinsäure 24% d.Th.



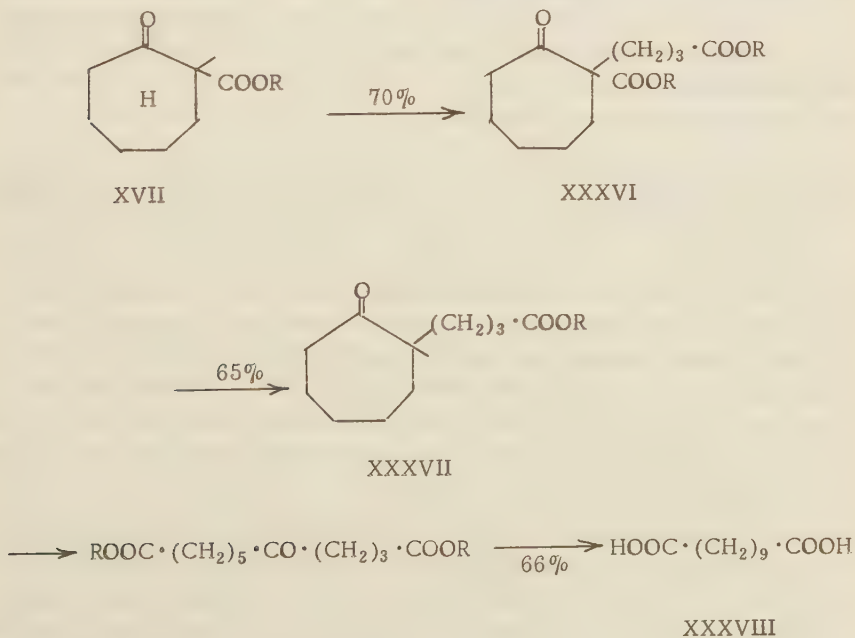
In einem weiteren Versuch mit β -Chlor-propionsäure-äthylester konnten 40% d.Th. an 2-Carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-äthylester-(2) isoliert werden. Die saure Verseifung und Decarboxylierung lieferte zu 40% d.Th. die freie Cyclohexanon-2-propionsäure.



In etwas besserer Ausbeute gelangte ich zu dem gleichen Produkt bei der Michael-Addition des Cyclohexanon-2-carbonsäureesters an Acrylsäureester in wasserfreiem Benzol. Neben höheren Additionsprodukten wurden zu 50% d.Th. 2-Carbäthoxy-cyclohexanon-(1)-propionsäureester-(2) gewonnen, der in der nächsten Stufe 45% d.Th. Cyclohexanon-2-propionsäure ergab.

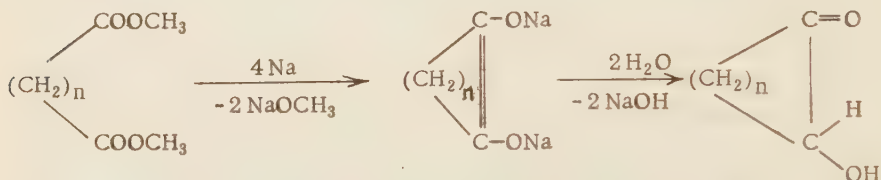
3. Alkylierung von Cycloheptanon-(1)-carbonsäureester-(2)

Beim 7gliedrigen Ring führte nicht nur obige, milde Alkylierungsmethode zum gewünschten Erfolg, sondern die Reaktion mit γ -Brom-buttersäure-methylester glückte auch unter den experimentellen Bedingungen, wie sie in der Tetralon-2-carbonsäureester-Reihe angewendet wurden. Die Ausbeuten der Alkylierung beliefen sich in zwei Ansätzen auf ca. 70% d.Th. Nach Durchlaufen der bekannten Stufenfolge standen noch 65% d.Th. als Methylester der nitrosierenden Spaltung zur Verfügung. Das Rohprodukt wurde nach Wolff-Kishner reduziert. Die Reinigung der Nonan-dicarbonsäure erfolgte durch fraktionierte Destillation des Dimethylesters. Letztlich konnte die freie Säure in einer Gesamtausbeute von 46% d.Th. isoliert werden.



G. Acyloinkondensation in heterogener Phase

Über die Darstellung vielgliedriger, cyclischer Acyloine, die sich überraschend leicht bilden, wenn man Dicarbonsäureester unter völligem Luftausschluss und intensiver Rührung zu einer Suspension von fein verteiltem Natrium in siedendem Xylol zutropfen lässt, liegt eine reichhaltige Literatur vor. Nach den Pionierarbeiten von V.L. HANSLEY (Lit. 33) waren es der Arbeitskreis um V. PRELOG (Lit. 1) sowie M. STOLL und Mitarbeiter (Lit. 34, 35), welche die grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet lieferten. Die Reaktion folgt dem Schema:



Bei diesem Verfahren ist das Ausbeute-Minimum, das mittlere Ringe bei der Schliessung des 9-11-gliedrigen Systems zu zeigen pflegen, zwar erkennbar; es ist aber viel weniger ausgeprägt als bei den früher geübten Ringschlussreaktionen, etwa der Thoriumsalz-Pyrolyse nach L. RUZICKA (Lit. 36) oder der Dinitril-Cyclisierung nach K. ZIEGLER (Lit. 37). Auch hier bedarf es des Verdünnungsprinzips, um den innermolekularen Ablauf zu unterdrücken.

Meine Ausgangsprodukte, die ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-fettsäuremethylester, entsprachen allerdings keiner der in der Literatur bereits angeführten Verbindungstypen. Wohl beschrieben R. KELLY, D. MACDONALD und K. WIESNER (Lit. 38) die Acyloinkondensation des p-Phenylen-divaleriansäureesters und D. J. CRAM und Mitarbeiter (Lit. 39) die der Di-p-phenylen-difettsäureester. In allen diesen Fällen glückte die Kondensation selbst bei Macrocyclen nur dann, wenn die Methoxy-carbonylgruppe weit genug vom aromatischen Kern entfernt waren. Bildete lediglich eine Methylengruppe das Bindeglied, so versagte die Reaktion bereits. Erst wenn man die aromatische Substanz zur Hexahydroform aufhydrierte, glückte die Reaktion, wenn auch mit geringer Ausbeute, D.J. CRAM und N.L. ALLINGER (Lit. 40).

Auch die Erfahrungen der Literatur über die intermolekulare Acyloinkondensation aromatischer Carbonsäuren waren wenig ermutigend. A. WAHL (Lit. 41) erhielt aus 1 Mol Äthyl-benzoat und 2 Mol Natrium in Äther nach 3 Monaten 14% Benzoin. Nacharbeiter konnten beim gleichen Verfahren Benzoin nur qualitativ nachweisen. Auch die Bildung von unsymmetrischen Acyloinen, aus Benzoe-

saure-äthylester und Propionsäure-äthylester, wie sie J. ENGLISH (Lit. 42) durchführte, lieferten nicht mehr als 16% der gewünschten Kondensationsprodukte.

Meinen Versuchen zur Acyloinkondensation der ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-fettsäureester war leider kein Erfolg beschieden. Ein Teil des Ausgangsproduktes wurde während der Reaktion zur freien Säure verseift, ein weiterer Teil polymerisierte und der Rest fiel als unverändertes Ausgangsmaterial wieder an. Sehr gering waren pro Ansatz die Ausbeuten an einem Neutralstoff, den man entsprechend den Analysenergebnissen mit etwas Optimismus als Gemisch aus dem α -Ketol und dem α -Diketon ansprechen könnte.

Auch der Übergang von den Methylestern zu den entsprechenden Phenylestern zeitigte keinen Erfolg. Meine Versuche bestätigten allein die Angaben von D.J. GRAM, dass eine aromatische Carboxylgruppe der Acyloinkondensation nicht geneigt ist, ganz gleich, ob das entstehende cyclische Acyloin dem mittleren Ringgebiet angehört oder bereits einen Macro-Ring darstellt.

H. Acyloinkondensation in homogener Phase

Über die Darstellung von offenkettigen Acyloinen aromatischer Carbonsäureester in einer Lösung Natrium in flüssigem Ammoniak fand ich bei M.S. KHARASCH und Mitarbeitern (Lit. 43) die ersten Hinweise. Diesen Autoren war es gelungen, Benzoesäure-äthylester zu Benzoin zu kondensieren, wenn sie diesen zu einer gerührten Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak zutropften. Bei einem Ansatz von 1 Mol Ester und 2 Mol Natrium erhielten sie 14% unreines Benzoin, neben 50% Benzaldehyd, 12% Benzoesäure und 9% Benzamid. Die Ausbeute stieg auf 50%, wenn sie den Ester im flüssigen Ammoniak vorlegten und das Natrium in kleinsten Stückchen eintrugen.

Später erhielten J.C. SHEEHAN und Mitarbeiter (Lit. 44) aliphatische, cyclische Acyloine der Steroidreihe mit einer Gliederzahl von 5 und 6 C-Atomen. Die Kondensationen wurden in einem Gemisch aus flüssigem Ammoniak und abs. Äther, ohne nennenswerte Verdünnung durchgeführt. Die Ausbeuten für den 5-Ring betrugen 50 - 96% und lagen beim 6-Ring zwischen 75 - 80%.

Bei meinen Versuchen handelte es sich wieder um die aromatische Carboxylgruppe, die trotz weitgehender Verdünnung nicht zur Reaktion zu bringen war. Als Endprodukt fiel immer nur die freie Säure an, ganz unabhängig von der Gliederzahl des zu erwartenden cyclischen Acyloins.

Experimenteller Teil

C. Darstellung von α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester

α -Tetralon:

Die Friedel-Crafts-Reaktion zwischen thiophenfreiem, abs. Benzol und wasserfreiem Butyrolacton, erreicht durch fraktionierte Destillation von 100 g Butyrolacton mit 30 ml Toluol, erfolgt nach der Vorschrift von W.E. TRUCE und C.E. OLSON (Lit. 45). Das α -Tetralon geht schwach gelb gefärbt zwischen 128 bis 130°C 12 Torr über. Die Ausbeute schwankt zwischen 75 - 82% d. Th. (Lit. 66%).

α -Tetralon- β -oxaloester:

Die Esterkondensation zwischen α -Tetralon und Oxalsäure-diäthylester folgt mit einigen Abänderungen W. HÜCKEL und E. GOTH (12). Zu einer mittels Eis-Kochsalz-Mischung gekühlten alkoholischen Natrium-äthylat-Lösung aus 23 g Natrium und 500 ml absolutem Äthanol, in einem mit Rührwerk und Tropftrichter versehenen 2-Liter Dreihalskolben lässt man eine ebenso vorgekühlte Mischung aus 146 g α -Tetralon und 146 g säurefreiem Oxalsäure-diäthylester unter Rühren einfließen. Das Rühren wird fortgesetzt, bis der Kolbeninhalt zu einem gelben Kristallbrei erstarrt. Man trägt nach Stehen über Nacht unter Feuchtigkeitsschutz im Kühlschrank den Kristallbrei, auf dessen Oberfläche sich eine violette Schicht ausgebildet hat, in eine Mischung aus Eis, 200 ml Wasser und 80 ml Eisessig ein. Bei der Hydrolyse scheidet sich der α -Tetralon- β -oxaloester in Form gelber Kristalle ab. Nach dem Absaugen und Auswaschen mit eiskaltem Wasser werden 238 g = 98% d.Th. erhalten (90% Lit. 12). Rohschmelzpunkt 43 - 46°C. Eine Probe aus Methanol umkristallisiert zeigt den Schmp. 47.5 - 48°C (Lit. 48°C).

α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester (I):

Um Alkalispuren aus dem Rohprodukt zu entfernen, wird es in einem Claisenkolben mit schwach essigsauerm Wasser auf dem Wasserbad geschmolzen und kurz durchgeschüttelt; nach Wiedererstarren wird die wässrige Phase abdekantiert. Dieser Schritt erspart das Aufnehmen des Rohproduktes in Benzol. Der Rückstand wird mit einigen Spatelspitzen feinem Glaspulver versetzt und unter leichtem Vakuum in ein auf 170 - 180°C vorgeheiztes Ölbad getaucht. Die Decarbonylierung setzt augenblicklich ein. Nach ca. 1 Std. wird die Gasentwicklung unter vollem Wasserstrahlvakuum zu Ende gebracht; neben Kohlenmonoxyd entweicht noch etwas Wasser und α -Tetralon. Darauf wird der rohe α -Tetralon- β -carbonsäureäthylester im Hochvakuum destilliert. Zwischen 148 - 150°C 0.01 Torr gehen 190 - 200 g = 87 - 92% d.Th., bezogen auf eingesetztes α -Tetralon, über (Lit. 12 52%, Lit. 13 92%).

D. Bereitung der ω -Brom-fettsäureester $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$

γ -Brom-buttersäure-methylester:

Man leitet trockenen Bromwasserstoff, bereitet durch Eintropfen von Brom in siedendes Tetralin, unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur in 86 g Butyrolacton, welches sich in einem 1-Liter Kolben befindet, nach ca. 4 Std. entspricht die Gewichtszunahme der zu addierenden Menge Bromwasserstoff, nämlich 81 g = 1 Mol. In einem Zuge kann gleich verestert werden. Nach R.O. CLINTON et al. (Lit. 14) werden pro Mol aliphatischer Carboxylgruppe 96 g = 120 ml (3 Mol) Methanol, 300 ml Methylenchlorid und 3 ml konz. Schwefelsäure verwendet. Nach einer Kochzeit von ca. 10 Std. tritt beim Erkalten Phasenscheidung ein. Man verdünnt den Kolbeninhalt auf das doppelte Volumen mit Wasser, trennt die Methylenchloridschicht ab, wäscht diese mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen. Die Vakuumdestillation des Rückstandes liefert das gewünschte Produkt zwischen 86 - 88°C/15 Torr mit einer Ausbeute von 180 - 190 g = 91 - 96% d.Th.

δ -Brom-valeriansäure-methylester:

a) Darstellung von Cyclopentanone nach Org. Synth. Coll. Vol. I, 192. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 128 - 131°C, Ausbeute 72% d.Th. (Lit. 75 - 80%).

b) δ -Oxy-valeriansäure-äthylester nach G. BÜCHI und O. JEGGER (Lit. 15) mit 97% d.Th. an Rohprodukt (Lit. 100%).

c) δ -Brom-valeriansäure. Die Carbonsäure wird gar nicht isoliert, sondern unmittelbar in Methylenchlorid eingeschüttelt.

d) δ -Brom-valeriansäure-methylester. Der Auszug wird nach der Methode, wie oben beschrieben, verestert und aufgearbeitet. Bei der Destillation geht das gewünschte Produkt zwischen 97 - 100°C/12 Torr über, mit einer Ausbeute von 81 g = 72% d.Th. (Lit. 15, 52%).

ϵ -Brom-capronsäure-methylester:

1 a) Die Oxydation des Cyclohexanons erfolgt nach einer kombinierten Vorschrift von H.W. HEINE und H. JONES (Lit. 16) und S.W. FOX et al. (Lit. 17): In einem offenen 3-Liter Weithalskolben, versehen mit Rührwerk, Thermometer und zwei Tropftrichtern, werden zu 440 ml 20proz. Natronlauge langsam 200 g frisch destilliertes Cyclohexanon und 630 ml Perhydrol eingetropft. Während dieser 70 Min. wird das Gemisch auf $50^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ gehalten. Bei der Aufarbeitung wird zunächst das nicht oxydierte Cyclohexanon durch zweimaliges Ausschütteln mit

je 150 ml Methylenchlorid entfernt. Dann wird die wässrige Lösung angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert, da sich die Oxsäure in Methylenchlorid nicht löst. Die Peroxyde werden durch Zusatz von Natriumsulfit oder Eisen-II-salzen reduziert. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgezogen. Als beim Abkühlen erstarrender Rückstand hinterbleiben die rohe ϵ -Oxy-capronsäure und ihr Lacton. Die Ausbeute beträgt 154 g = 57% d.Th. bezogen auf eingesetztes Cyclohexanon.

b) Bromierung: Zu 218 g obigen Reaktionsproduktes wird eine gekühlte Mischung von 1 Liter 48proz. Bromwasserstoffsäure und 240 ml konz. Schwefelsäure zugegeben. Bei den ersten Anteilen wird eine grosse Wärmemenge frei. Die Lösung bleibt 2 Std. bei Raumtemperatur stehen und wird anschliessend 4 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wird mit 3 Litern gesättigter Ammoniumsulfatlösung verdünnt und die rohe ϵ -Brom-capronsäure portionsweise mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert.

c) Veresterung: Der Methylenchloridauszug wird wie auf S. 21 verestert und aufgearbeitet. Der Methylester geht zwischen 105 - 110°C/12 Torr über, mit einer Ausbeute von 61 g = 14% d.Th. Die Ausbeuten der Autoren sind 19% bei Lit. 16 und 28% bei Lit. 17.

2. Versuchsweise wird die Darstellung der ϵ -Brom-capronsäure über die Methode der halbseitigen Cyanierung am 1,5-Dibrom-pentan geprüft.

a) Darstellung von 1,5-Dibrom-pentan nach Org. Synth. Coll. Vol. I, 428. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 108 - 110°C/20 Torr, Ausbeute 65% d.Th. (Lit. 72%).

b) In einer Analogievorschrift zu J.B. CONANT (Lit. 18) werden 2.3 g Pentamethylen-dibromid und 0.25 g NaCN in 50 ml wässrigalkoholischer Lösung unter Rühren 2 Std. auf dem Wasserbad gehalten. Die Destillation nach der Aufarbeitung liefert nicht umgesetztes Ausgangsmaterial.

Darauf führte ich noch zwei weitere Ansätze mit je 2.3 g 1,5-Dibrom-pentan und 0.25 g NaCN durch, einmal in Äthylenglykol-monoäthyl-äther und das andere Mal in Glycerin als Lösungsmittel. Auch hier geht das Endprodukt zwischen 90 - 105°C/12 Torr über und erweist sich in der Elementaranalyse frei von Stickstoff.

3. Malonestersynthese mit Acetoxy-butyl-bromid.

a) Darstellung von Acetyl-bromid nach Houben-Weyl VIII 475. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 75 - 76°C, Ausbeute 77% d.Th.

b) Darstellung von Acetoxy-butyl-bromid. Durch Eintropfen von Acetylbromid in Tetrahydrofuran. Heftige Reaktion. 2 Std. Kochen und anschliessend abdestillieren. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 88 - 90°C, Ausbeute 87% d.Th.

c) Malonestersynthese: 11,5 g Natrium werden in 250 ml absolutem Äthanol gelöst, welches sich in einem 1-Liter Dreihalskolben befindet, der mit Rührwerk, Tropftrichter und Rückflusskühler plus Calciumchlorid-Rohr versehen ist. Nach dem Abkühlen der Alkoholatlösung lässt man unter Rühren 80 g Malonsäure-diäthylester einfließen. Man wartet bis das Natriumsalz ausgefallen ist und tropft dann 87 g (10proz. Unterschuss) Acetoxy-butyl-bromid unter Rühren und Kochen zu. Nach 3 Std. filtriert man vom gebildeten NaBr ab und befreit mittels Destillation das Filtrat vom Alkohol und dem durch Umesterung entstandenen Essigsäure-äthylester. Als Rückstand bleiben 75 g = 82% d.Th. an rohem ω -Oxy-butyl-malonester, der nicht erst destilliert, sondern sofort mit 100 g 48proz. Bromwasserstoffsäure verseift, decarboxyliert und bromiert wird. Nach 2 stündigem Kochen am Rückflusskühler wird alles bis 125°C abdestilliert, nochmals mit 100 g HBr versetzt und 5 weitere Stunden am Rückfluss gehalten. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt, die ω -Brom-capronsäure in Methylenchlorid aufgenommen und wie auf S. 21 mit Methanol und konz. Schwefelsäure verestert. Bei der Vakuumdestillation geht das Endprodukt zwischen 100 - 105°C/10 Torr mit 18 g = 27% d.Th. über.

4. Malonestersynthese mit Phenoxy-butyl-bromid

a) Darstellung von 1,4-Dibrom-butan nach S. FRIED et al. (Lit. 46). Farblose Flüssigkeit, Sdp. 84 - 85°C/15 Torr, Ausbeute 63% d.Th. (Lit. 46, 70%).

b) Darstellung von Phenoxy-butyl-bromid analog Org. Syn. Coll. Vol. I, 435. Farblose Kristalle, Smp. 41.5 - 42°C, Ausbeute 47% d.Th.

c) Malonestersynthese nach C.S. MARVEL et al. (Lit. 19): Es kommen 2,3 g Natrium in 150 ml absolutem Äthanol gelöst mit 16 g Malonester und 21 g Phenoxy-butyl-bromid zur Reaktion. Vom NaBr abfiltriert und vom Alkohol abdestilliert hinterbleiben 26 g = 84% d.Th. an rohem ϵ -Phenoxy-butyl-malonester. Mit 20proz. methanolischer Kalilauge im Überschuss wird die Verseifung und Decarboxylierung durchgeführt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit konz. Salzsäure fällt die ϵ -Phenoxy-capronsäure kristallin mit einer Ausbeute von 13 g = 62% d.Th. an (87% d. Th. (Lit. 19)). Die Ätherspaltung und Bromierung wird mit 22 ml 48proz. HBr vorgenommen. Nach 10 Std. Rückflusskochen wird aufgearbeitet und wie üblich verestert. An ϵ -Brom-capronsäuremethylester werden 8 g = 42% d.Th. isoliert, bezogen auf eingesetztes Phenoxy-butylbromid.

ω -Brom- ω nanthsäure-methylester:

1. Malonestersynthese mit Phenoxy-pentyl-bromid

a) Darstellung von Phenoxy-pentyl-bromid analog Org. Synth. Coll. Vol. I, 435. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 160 - 163°C/20 Torr, Ausbeute 47% d.Th.

b) Malonestersynthese: Nach C.S. MARVEL et al. (Lit. 19) kommen 2.3 g Natrium in 150 ml absolutem Äthanol, 16 g Malonester und 22 g Phenoxy-pentyl-bromid zur Reaktion. Nach der Aufarbeitung hinterbleibt ein Rückstand von 25 g = 85% d.Th. an rohem ω -Phenoxy-pentyl-malonester. Verseifung, Decarboxylierung, Bromierung und letztlich Veresterung zum ω -Brom- ω nanthsäure-methylester erfolgt wie oben. Der Sdp. der wasserklaren Flüssigkeit liegt bei 120 - 123°C/12 Torr und die Ausbeute beträgt 7 g = 35% d.Th.

2. Hunsdiecker-Abbau des Korksäure-monomethylesters.

a) Darstellung von Korksäure-monomethylester nach R. HUISGEN und V. VOSSIUS (Lit. 20): 174 g Korksäure wird mit 40 ml Methanol und 5 ml reiner, konz. Salzsäure am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach 5stündigem Kochen wird der nicht umgesetzte Alkohol, das Wasser sowie die Salzsäure unter vermindertem Druck abgezogen. Unter vollem Wasserstrahlvakuum wird anschliessend fraktioniert:

Diester	Sdp. 130 - 160°C/11 Torr Ausbeute 25 g = 12% d.Th.
Monoester	Sdp. 160 - 185°C/11 Torr Ausbeute 65 g = 35% d.Th.
Korksäure als Rückstand	Ausbeute 92 g = 53% d.Th.

Nach dreimaliger Veresterung — die Diester-Fraktion wird jedesmal mit eingesetzt und dafür weniger Alkohol zugegeben — werden insgesamt folgende Mengen erhalten

Korksäure-dimethylester	63 g = 31% d.Th.
Korksäure-monomethylester	117 g = 63% d.Th.
Korksäure, roh (dunkelgefärbt)	

Zur Reinigung versetzt man die rohe Halbestersäure mit eiskalter 2n-Sodalösung bis zur schwach alkalischen Reaktion. Aus der alkalischen Lösung wird ein kleiner Diester-Anteil mit Äther ausgeschüttelt. Nun wird die alkalische Lösung mit 15proz. reiner Salzsäure unter gutem Umrühren bis zum $p_H = 4.5$ angesäuert. Der Monoester scheidet sich ölig ab. Das Öl wird in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und anschliessend auf dem Wasserbad das Lösungsmittel restlos abgezogen.

b) Der Abbau über das Silbersalz des Halbesters erfolgt nach H. HUNSDIECKER und C. HUNSDIECKER (Lit. 21): Zu einer Lösung von 33 g Ätzkali in 1.5 Liter dest. Wasser, die sich in einem 5-Liter Weithalskolben befindet, gibt man 95 g Halbester. Unter dauerndem Rühren wird nun eine Lösung von 85 g Silbernitrat in 1 Liter dest. Wasser innerhalb von 15 Min. zugegeben. Das ausfallende Silbersalz wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 50 bis 60°C im Vakuumtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Während dieses Vorganges wird das Salz mehrmals fein gepulvert. Die Ausbeute beträgt 129 g = 91% d.Th.

112 g fein gepulvertes Silbersalz wird in einem 500 ml Dreihalskolben vorgelegt; zwei Hälse werden mit Stopfen verschlossen und der dritte über ein Calciumchlorid-Rohr mit der Wasserstrahlpumpe verbunden. Nach 2stündigem Erhitzen im Vakuum im 100 - 110°C heissen Ölbad wird der Kolben mit Rührwerk, Rückflusskühler und Tropftrichter versehen. Man teigt mit 175 ml sorgfältig getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff an und lässt unter Rühren 59 g trockenes Brom (zweimal mit je 20 ml konz. Schwefelsäure geschüttelt) innerhalb von 30 Min. zutropfen. Falls der Start der Reaktion zu heftig ist, wird zeitweilig gekühlt. Nachdem alles Brom zugetropft ist, wird das Reaktionsgemisch 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, das abgeschiedene AgBr abfiltriert, mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und wieder auf Silbernitrat aufgearbeitet. Das Filtrat wird einmal mit 10proz. Sodalösung gewaschen, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit absolutem Benzol übergossen und wieder abdestilliert. Bei 133 - 134°C/19 Torr gehen 55 g Ester als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute 50% d.Th. (Lit. 21 69%).

ω-Brom-caprylsäure-äthylester:

a) Darstellung von Azelainsäure-monoäthylester analog Org. Synth. Coll. Vol. II, 276. Der Monoäthylester wird bei 140 - 170°C/0.5 Torr aufgefangen. Gesamtausbeute 61% d.Th.

Die Reinigung der Halbester-säure erfolgt wie beim Korksäure-monoester.

b) Der Hunsdiecker-Abbau (Lit. 21) liefert von 108 g Azelainsäure-monoäthylester und 85 g Silbernitrat ausgehend 86 g = 75% d.Th. (69% d.Th. (Lit. 21) an ω-Brom-caprylsäure-äthylester als farblose Flüssigkeit mit dem Sdp. 110 - 115°C/0.5 Torr.

ω-Brom-pelargonsäure-äthylester:

Der Hunsdiecker-Abbau (Lit. 21) am Sebacinsäure-monoäthylester, dargestellt nach Org. Synth. Coll. Vol. II, 276, liefert von 128 g = 80% d.Th. an Silbersalz ausgehend 64 g = 65% d.Th. (75% Lit. 21) an ω-Brom-pelargonsäure-äthylester mit dem Sdp. 116 - 120°C/0.5 Torr als wasserklare Flüssigkeit.

ω -Brom-undecansäure-äthylester:

Die von R. HUISGEN und H. BRADE (Lit. 22) ausgearbeitete Vorschrift liefert den gewünschten Ester mit einer Ausbeute von ca. 90% d.Th. (91% Lit. 22), der schwach gelb gefärbt zwischen 120 - 125°C/0.5 Torr übergeht.

E. Darstellung von ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-fettsäuremethylester

1) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthsäure-methylester V

γ -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-buttersäure-methylester II:

G.D. JOHNSON et al. (Lit. 23) stellen fest, dass sich bei der Alkylierung von α -Tetralon- β -carbonsäureester die ω -Brom-fettsäureester $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ in den Fällen $n = 3$ und $n = 4$ äusserst reaktionsträge zeigen. Befriedigende Ausbeuten liefern erst die aktiveren ω -Jod-fettsäureester unter gleichzeitigem Ausschluss von Alkohol. Diese günstige Bedingung wird durch langsames Abdestillieren von Benzol aus der gerührten Suspension des Keto-carbonsäureesters und trockenem Natrium-methylat in absolutem Benzol geschaffen. Auf diese Weise wird das bei der Salzbildung freiwerdende Methanol entfernt. Danach setzt man den ω -Jod-fettsäureester im Überschuss dazu und führt die Alkylierung zu Ende. Trotz dieser Vorsichtsmassnahmen erhalten obige Autoren bis zur Stufe der γ -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-buttersäure lediglich eine Ausbeute von 57% d.Th.

Um mir die etwas umständliche Arbeitsweise von G.D. JOHNSON zu ersparen, sollten in folgenden Vorversuchen die günstigsten Reaktionsbedingungen ermittelt werden, die unter Verwendung von abs. Alkohol als Lösungsmittel und ω -Brom-fettsäureester als Alkylierungskomponente optimale Ausbeuten liefern. Dabei kommen stets zur Reaktion:

- 21.8 g (1/10 Mol) α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester
- 21.7 g (20% Überschuss) γ -Brom-buttersäure-methylester
- 2.3 g (1/10 Mol) Natrium in 100 ml abs. Äthanol gelöst.

Die Reaktionen werden in vollkommen trockenen Apparaturen angesetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt.

- Versuch 1) a) und b) gemeinsam zutropfen
 c) vorlegen und am Sieden halten.

Der entstehende weisse Brei, der sich im Laufe der Reaktion blau-violett verfärbt, wird solange am Rückfluss gekocht, bis er unter Abscheidung von NaBr in Lösung gegangen ist. Dies ist nach einer Reaktionsdauer von 3 Std. eingetreten.

Zur Aufarbeitung wird dem Kolbeninhalt gerade soviel Wasser zugesetzt, dass das NaBr in Lösung geht. Dann wird vom Äthanol abdestilliert. Zu dem im Kolben verbleibenden Rückstand gibt man das Gemisch aus 16.8 g Kaliumhydroxyd, 50 ml Methanol und 50 ml Wasser und kocht zur Verseifung und Decarboxylierung 10 Std. lang am Rückfluss. Danach giesst man die alkalische Lösung in 100 ml Wasser, welches mit konz. Salzsäure angesäuert ist. Die freie Säure scheidet sich ölig ab und wird mittels 60 ml Methylenchlorid in Anteilen erschöpfend extrahiert. Nach Zusatz von 12 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure überführt man die freie Säure im Methylenchloridauszug durch 10stündiges Kochen am Rückfluss in den Methylester. Zur Isolierung des Esters wird der Kolbeninhalt in 100 ml Wasser gegossen, durchgeschüttelt und die Methylenchloridschicht abgetrennt. Diese wird mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wieder Wasser gewaschen und anschliessend das Lösungsmittel abgezogen. Die Reinigung des rohen γ -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-buttersäure-methylesters erfolgt durch Destillation im Hochvakuum.

Versuch 2) a) und b) gemeinsam zutropfen
c) vorlegen und Rückflusskochen

Im Gegensatz zum Versuch 1) wird, nachdem der Brei in Lösung gegangen ist, der Kolbeninhalt weitere 5 Std. am Rückflusskühler erhitzt. Die Überführung des Alkylierungsproduktes in den Methylester erfolgt wie unter 1).

Versuch 3) a) und b) in 50 ml abs. Äthanol gelöst vorlegen
c) in der Siedehitze langsam zutropfen

Nachdem ca. 20 ml der alkoholischen Natrium-alkoholatlösung zugetropft sind, fällt der Brei aus und geht nach 3stündigem Kochen in Lösung. Die weiteren Stufen, verseifen, decarboxylieren und dann wieder verestern erfolgen wie unter 1).

Versuch 4) a) und b) in 50 ml abs. Äthanol gelöst vorlegen
c) in der Siedehitze langsam zutropfen

Den Brei nach dem Lösen weitere 5 Std. am Rückfluss halten und sonst wie unter 1) weiter verfahren.

Ergebnis:

Versuch	Vorlauf	und	Hauptlauf in °C/0.01 Torr
1	56-75° farbl. Fl. 7.3 g		141-145° gelbes Öl 12.5 g = 50%
2	55-80° 7.0 g		140-150° 13.3 g = 55%
3	55-80° 6.7 g		139-142° 15.6 g = 65%
4	55-80° 6.1 g		140-145° 16.8 g = 70%

Der Grossversuch wird in einem 2-Liter Kolben, versehen mit Anschützaufsatz, Tropftrichter und Rückflusskühler mit Calciumchlorid-Rohr durchgeführt. Es werden 218 g (1 Mol) 2-Carbäthoxy-tetralon-1 und 220 g (20% Überschuss) γ -Brom-buttersäure-methylester, in 200 ml abs. Äthanol gelöst, vorgelegt. In das siedende Gemisch wird die alkoholische Natrium-äthylatlösung aus 23 g (1 Mol) Natrium in 600 ml absolutem Äthanol zugetropft. Der entstehende Brei geht beim 5stündigen Kochen in Lösung. Zur Erhöhung der Ausbeute wird wie in den Vorversuchen der Kolbeninhalt noch weitere 5 Std. am Rückfluss gehalten.

Im Gegensatz zu der alkalischen Verseifung und Decarboxylierung, wie sie in den Vorversuchen beschrieben steht, sollte die Reaktionsfolge im sauren Milieu eine Arbeitsvereinfachung darstellen, da dann auch die Veresterung in einem Topf durchgeführt werden könnte. Das Alkylierungsprodukt in der alkoholischen Lösung wird also von dem gebildeten NaBr abfiltriert und das Filtrat nach Zugabe von 40 ml Wasser, 40 ml Eisessig und 40 ml konz. Schwefelsäure durch 10stündiges Erhitzen am Rückflusskühler der Verseifung und Decarboxylierung unterworfen. Ein Ableitungrohr für das entweichende CO₂ zeigt das Ende der Reaktion an. Anschliessend verestert man azeotrop nach Zugabe von 600 ml Benzol. Scheidet sich im Azeotrop-Aufsatz kein Wasser mehr ab, so wird aufgearbeitet. Die Lösung wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, die Benzolschicht abgetrennt, die wässrige Phase nochmals mit Benzol ausgeschüttelt und dann verworfen. Aus den vereinigten benzolischen Auszügen werden restliche saure Anteile mit eiskalter Natrium-bicarbonatlösung ausgezogen. Dann wäscht man die benzolische Lösung neutral und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird der Hochvakuumdestillation unterworfen. Ein geringer Vorlauf geht bei 100 - 110°C/0.01 Torr über. Der Hauptlauf erstreckt sich über einen Siedebereich von 150 - 180°C/0.01 Torr und erweist sich als ein Gemisch aus dem erwarteten Produkt II und noch nicht decarboxyliertem Alkylierungsprodukt.

Erst die alkalische Verseifung und Decarboxylierung des Alkylierungsproduktes mit einer Lösung aus 168 g (3 Mol) Kaliumhydroxyd in 300 ml Methanol und 300 ml Wasser verläuft nach 10stündigem Kochen am Rückfluss quantitativ. Es wird wie in den Vorversuchen aufgearbeitet. Die beim Ansäuern ölig anfallende freie Säure wird in 300 ml Methylenchlorid aufgenommen und nach Zusatz von 120 ml Methanol und 6 ml konz. Schwefelsäure unter Rückflusskochen in den gewünschten Methylester übergeführt. Der γ -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-buttersäure-methylester geht bei der Hochvakuumdestillation als gelbes Öl zwischen 135 - 145°C/0.01 Torr über. Die Ausbeute beträgt 180 g = 73% d.Th. bezogen auf Tetralon-2-carbonsäureester.

Das folgende Analysenergebnis bezieht sich auf den Äthylester mit dem Siedepunkt 145 - 147°C/0.01 Torr.

Analyse:	4.576 mg Substanz (3):	12.216 mg CO ₂	3.137 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₀ O ₃	(260.34)	Ber. : 73.84% C	7.74% H
		Gef. : 73.86	7.67

ω -(o-Carbäthoxy-phenyl- δ -keto)-önanthsäure-äthylester III:

Da für die nitrosierende Spaltung eines cyclischen Ketons vom Typ des γ -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-buttersäure-methylesters keine exakte Vorschrift in der Literatur aufzufinden ist, sollen die folgenden Vorversuche die optimalen Bedingungen festlegen. Bei den ersten drei kommen stets zur Reaktion:

- a) 0.23 g (1/100 Mol) Natrium in 60 ml abs. Äthanol gelöst
- b) 2.46 g (1/100 Mol) cyclisches Keton
- c) 2.3 ml (1.40 Mol) Äthylnitrit, frisch über KOH destilliert.

Die Reaktionen werden in vollkommen trockenen Gefäßen angesetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt.

- Versuch 1)
- a) vorlegen
 - b) und c) gemeinsam zugiessen

Die alkoholische Natrium-äthylat-Lösung befindet sich in einem 250 ml Erlenmeyer, der einen doppelt durchbohrten Gummistopfen mit Calciumchlorid-Rohr und Tropftrichter trägt. Um die Reaktionstemperatur von -12°C bis -15°C zu erreichen wird das Gefäß in einer Eis-Kochsalz-Mischung heruntergekühlt. Unter Schütteln wird das Gemisch aus Keton und Äthylnitrit langsam zutropft, wobei sich die Lösung blau-violett verfärbt. Danach wird das Reaktionsgefäß 4 Std. lang im Eisschrank aufbewahrt und dann zur Aufarbeitung wieder in das Kältebad übergeführt. Durch tropfenweise Zugabe von 2 ml konz. Salzsäure wird die Redoxreaktion des Oxims mit der aus dem überschüssigen Äthylnitrit in Freiheit gesetzten salpetrigen Säure eingeleitet. Nach der Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und beobachtet mittels eines Gasableitungsrohres das Entweichen des N₂O. 30 Min. nach der Zugabe wird die Reaktion unterbrochen und das Gemisch in 200 ml Wasser gegossen. Die sich abscheidenden öligen Anteile werden in Benzol aufgenommen und die wässrige Phase nochmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wäscht man mit Wasser, mehrmals mit Natrium-bicarbonatlösung und wieder mit Wasser und zieht dann das Lösungsmittel ab. Das Spaltprodukt, der ω -(o-Carbäthoxy-phenyl- δ -keto)-önanthsäure-äthylester wird durch Destillation im Hochvakuum gereinigt.

- Versuch 2)
- a) vorlegen
 - b) und c) gemeinsam zutropfen.

Die Reaktion wird wie unter Versuch 1) vorgenommen. Nur die Zugabe der konz. Salzsäure erfolgt erst nach 24 Std. Die Isolierung des Spaltproduktes erfolgt wie unter 1).

Versuch 3) a) vorlegen
 b) und c) gemeinsam zutropfen

Bei diesem Versuch erfolgt die Zugabe der konz. Salzsäure erst nach 160 Std. Ansonsten wird alles wie unter 1) vorgenommen.

Versuch	Vorlauf	Hauptfraktion	Rückstand
1	70-150°C/0.01 Torr gelbl. Fl. 1.2 g	165-170°C/0.01 Torr dunkles Öl 1.9 g = 59%	200 mg
2	70-150°C/0.01 Torr gelbl. Fl. 1.0 g	170-180°C/0.01 Torr dunkles Öl 1.6 g = 50%	200 mg
3	70-150°C/0.01 Torr gelbl. Fl. 0.5 g	170-185°C/0.01 Torr dunkles Öl 1.5 g = 47%	500 mg

Versuch 4) a) vorlegen
 b) und c) gemeinsam zutropfen

Die Reaktion wird wie unter Versuch 1) vorgenommen. Die Zugabe der konz. Salzsäure erfolgt nach 24 Std. wie unter Versuch 2). Zum Unterschied von obigen Ansätzen wird das Reaktionsgemisch dem oxydativen Einfluss der freien salpetrigen Säure nicht wie bisher 30 Min., sondern 60 Min. lang ausgesetzt. Die nachfolgende Destillation zeigt jedoch, dass unerwünschte Nebenreaktionen in den Vordergrund zu treten scheinen.

4	60-150°C/0.01 Torr gelbl. Fl. 1.8 g	170-175°C/0.01 Torr dunkles Öl 1.0 g = 30%	500 mg
---	--	---	--------

Versuch 5)

Die in einem Erlenmeyer hergestellte Lösung aus 2.46 g cyclischem Keton in 40 ml Tetrahydrofuran wird mit 2 ml konz. Salzsäure angesäuert. Bei einer Innentemperatur von 0°C lässt man dazu unter Schütteln 1.75 g Natriumnitrit, in 5 ml Wasser gelöst, langsam zutropfen. Die anfänglich klare, gelbe Lösung wird trüb und färbt sich orange. Nach 4stündigem Stehen im Eisschrank wird aufgearbeitet, indem man das Gemisch in Benzol eingiesst. Man wäscht die Salzsäure und das Natriumnitrit mit Wasser aus und zieht danach das Lösungsmittel ab.

Um einer teilweisen Verseifung des Rückstandes zu begegnen, wird der Rückstand mit 5 ml Methylenchlorid, 2 ml Methanol und einem Tropfen konz. Schwefelsäure mehrere Stunden am Rückfluss gekocht und danach wie üblich aufgearbeitet.

Versuch 6)

Der gleiche Ansatz wie unter Versuch 5) wird nicht nach 4 sondern erst nach 12 Stunden aufgearbeitet und verestert.

Versuch	Vorlauf	Hauptfraktion	Rückstand
5	70-110°C/0.01 farbl. Fl. 50 mg	140-150°C/0.01 gelb-rotes Öl 2.2 g = 90% zurückgewonnen	wenig
6	70-115°C/0.01 farbl. Fl. 0.4 g	145-151°C/0.01 rötl. Öl 2.0 g = 81% zurückgewonnen	wenig

In den weiteren Versuchen wird die Nitrosierungskomponente und die Reihenfolge der Zugabe variiert. Es kommen zur Reaktion:

- a) 0.23 g Natrium in 60 ml abs. Äthanol gelöst
- b) 2.46 g cyclisches Keton
- c) 2.3 ml Äthylnitrit
- d) 3.6 ml Iso-amylnitrit

Versuch 7) a) vorlegen
 b) und c) gemeinsam zutropfen

Es werden die Reaktionsbedingungen wie unter Versuch 1) berücksichtigt. Nach einer Reaktionsdauer von 12 Std. wird wie unter 1) aufgearbeitet, und das Spaltprodukt durch Hochvakuumdestillation gereinigt.

Versuch 8) a) vorlegen
 b) und d) gemeinsam zutropfen

Ansonsten wird dieser Ansatz wie der Versuch 7) bis zu Ende durchgeführt.

Versuch 9) b) und c) in 50 ml abs. Äthanol vorlegen
 a) zutropfen

Es werden die gleichen Bedingungen wie unter 7) eingehalten.

Versuch 10) b) und d) in 50 ml abs. Äthanol vorlegen
a) zutropfen

Ansonsten wie unter 7) verfahren.

Versuch	Vorlauf	Hauptfraktion	Rückstand
7	70-150°C/0.01 gelbl. Fl. 1.0 g	168-173°C/0.01 dunkles Öl 1.8 g = 56%	wenig
8	70-150°C/0.01 gelbl. Fl. 1.1 g	160-165°C/0.01 dunkles Öl 1.7 g = 53%	200 mg
9	70-150°C/0.01 gelbl. Fl. 1.0 g	163-168°C/0.01 dunkles Öl 1.5 g = 47%	400 mg
10	70-150°C/0.01 gelbl. Fl. 0.8 g	165-170°C/0.01 dunkles Öl 1.4 g = 44%	500 mg

Nach diesen Vorversuchen konnte ich daran gehen, einen Grossversuch anzusetzen. In einem trockenen 2-Liter Dreihalskolben, versehen mit Rührwerk, Tropftrichter und einer Destillationsbrücke, die so aufgebaut ist, dass der Dreihalskolben als Vorlage dient, werden 23 g Natrium in 600 ml abs. Äthanol gelöst. Nachdem man den Kolbeninhalt mittels einer Kältemischung auf -12°C bis -15°C abgekühlt hat, lässt man unter Rühren 246 g des ebenso vorgekühlten cyclischen Ketons II durch den Tropftrichter einlaufen, den man danach gegen ein Tieftemperaturthermometer austauscht. Ohne das Rühren zu unterbrechen wird über die Brücke mit Ätzkali versetztes Äthylnitrit, ca. 170 g, langsam hineindestilliert. Der Brei geht dabei langsam in eine blau-violette Lösung über. Ist alles hineindestilliert, so rührt man noch 15 - 30 Min. in der Kältemischung und bewahrt dann den Kolben, gegen Luftfeuchtigkeit geschützt, im Eisschrank auf. Nach 12 Std. überführt man wieder in ein Kältebad und lässt unter Rühren und Temperaturkontrolle 135 ml eiskalte, konz. Salzsäure zutropfen. Nach der Neutralisation des Alkoholats setzt die Redoxreaktion des Oxims mit der salpetrigen Säure ein. Dabei tauscht man die Kältemischung gegen ein Eisbad aus und kontrolliert die Gasentwicklung mit einem Ableitungsrohr. Erfahrungsgemäss, nach Versuch 4), soll diese Reaktionsphase nicht länger als 30 Min. dauern. Man lässt den Kolbeninhalt also rasch auf Raumtemperatur kommen und arbeitet sofort auf. Dazu giesst man den Kolbeninhalt in das doppelte Volumen Wasser, nimmt die sich ölig abscheidenden Anteile in Benzol auf und schüttelt die wässrige Phase mehrmals mit Benzol aus. Die vereinigten benzolischen Auszüge werden mit 20proz. Natronlauge gewaschen, bis die alkalische Schicht farblos ist.

Daraufhin wäscht man die Benzolschicht neutral, zieht das Lösungsmittel ab und unterwirft den Rückstand der Hochvakuumdestillation. Zwischen 170-180°C 0.01 Torr geht der Hauptlauf als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 260 g = 81% d.Th. über.

Analyse:	3.523 mg Substanz (5):	8.622 mg CO ₂	2.196 mg H ₂ O
$C_{18}H_{24}O_5$ (320.40)	Ber. :	67.48% C	7.55% H
	Gef. :	66.79	6.97

ω - (o-Carboxy-phenyl)-önanthsäure IV:

Bei der Reduktion nach Wolff-Kishner werden 30 g des ω -(o-Carboxy-phenyl)- δ -keto)-önanthsäure-äthylesters durch 10stündiges Kochen mit 30 ml 80proz. Hydrazinhydrat in 150 ml Diäthylenglykol in das Hydrazon übergeführt. Nach dem Abkühlen versetzt man die Lösung mit 30 g fein zerstoßener Ätzkali und erwärmt langsam bis zum vollständigen Lösen. Man entfernt den Rückflusskühler und steigert die Innentemperatur innerhalb von 2 Std. auf 195°C. Die Stickstoffentwicklung, die bei 180°C einsetzt, kann recht stürmisch sein. Es ist daher bei diesem Ansatz anzuraten, in einem $\frac{1}{2}$ -Liter Kolben zu arbeiten. Zur Beendigung der Reaktion wird das Gemisch 3 Std. auf Temperaturen zwischen 210-220°C gehalten. Danach wird der Kolbeninhalt mit Wasser verdünnt und nach Zusatz einiger Spatelspitzen A-Kohle unter Rückfluss gekocht. Beim Ansäuern des Filtrats scheidet sich die freie Säure ölig ab. Sie wird in Essigester aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Kristallbrei, der aus Toluol umkristallisiert werden kann. Es resultieren farblose Kristalle, die bei 106-107°C schmelzen. Die Ausbeute beträgt 12 g = 50% d.Th.

Analyse:	4.201 mg Substanz (6):	10.356 mg CO ₂	2.703 mg H ₂ O
$C_{14}H_{18}O_4$ (250.30)	Ber. :	67.17% C	7.26% H
	Gef. :	67.27	7.20

Bestimmung des Säureäquivalentes:

893 mg verbrauchen	8.52 ml n/10 NaOH (F = 0.0835) Äquiv.:	125.6
956 mg verbrauchen	9.16 ml n/10 NaOH (F = 0.0835) Äquiv.:	125.0

ω - (o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthsäure-methylester V:

12 g der freien Säure werden mit 30 ml Methylenchlorid, 12 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure durch 10stündiges Kochen in den Methylester übergeführt, der bei 150-152°C/0.01 Torr siedet. Die Ausbeute beträgt 12.5 g = 90% d.Th. an eingesetzter Säure.

2) ω - (o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-capronsäure-methylester IX:

β -[2-Carbäthoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)] -propionsäure-äthylester:

W.E. BACHMANN (Lit. 24) bedienen sich der Cyanäthylierung des Tetralon-2-carbonsäureesters in peroxydfreiem Dioxan, katalysiert mittels Trilon B, oder der Alkylierung mit β -Brom-propionsäureester; die Verseifung und Decarboxylierung führt in beiden Fällen zur α -Tetralon- β -propionsäure. Die Ausbeute beträgt 81% bzw. 71% d.Th.

Zur Variation der beschriebenen Möglichkeiten wird die Michael-Addition wie folgt vorgenommen:

In einem trockenen 1-Liter Dreihalskolben, versehen mit Rührwerk, Tropftrichter, und Calciumchlorid-Rohr, werden 2,3 g Natrium in 600 ml absolutem Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen der alkoholischen Natrium-alkoholatlösung überführt man den Kolben in ein Eisbad und lässt unter Rühren 200 g α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester einlaufen. Sobald das Natriumsalz breiig ausgefallen ist, wird unter stetem Rühren 90 g frisch destillierter Acrylsäure-äthylester zugetropft. Die sich dabei blau-violett verfärbende Lösung wird gegen Luftfeuchtigkeit geschützt über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Zur Aufarbeitung giest man die alkoholische Lösung in die doppelte Menge Wasser, welches mit 20 ml konz. Salzsäure angesäuert ist. Die sich ölig abscheidende Additionsverbindung wird in Methylenchlorid aufgenommen und die wässrige Phase noch zweimal ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand der Hochvakuumdestillation unterworfen. Nach einem geringen Vorlauf geht die gewünschte Substanz als hellgelbes Öl zwischen 145-150°C/0.01 Torr über. Im Kolben verbleibt etwas verharzter Rückstand. Die Ausbeute schwankt zwischen 250-260 g = 80-85% d.Th. Ein fraktioniertes Präparat wurde analysiert:

4.232 mg Substanz (87):	10.539 mg CO ₂	2.616 mg H ₂ O
C ₁₈ H ₂₂ O ₅ (318.36)	Ber. : 67.91% C	6.96% H
	Gef. : 67.96	6.92

β -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)] -propionsäure:

a) Saure Verseifung: 32 g des Additionsproduktes werden mit einem Gemisch aus 8 ml konz. Schwefelsäure, 8 ml Eisessig und 8 ml Wasser ca. 5 Stunden am Rückfluss gehalten. Ein Gasableitungsrohr zeigt das Ende der CO₂-Entwicklung an. Bei der Aufarbeitung tritt der Geruch von Acrylsäure auf. Die mit Wasser auf

das doppelte Volumen verdünnte Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert. Nachdem man von den vereinigten Auszügen das Lösungsmittel abdestilliert hat, wird der Rückstand in 2n-Sodalösung aufgenommen und durch Ausschütteln von den Neutralstoffen befreit. Säuert man die alkalische Lösung an, so scheidet sich die freie Säure ölig ab; nach Aufnehmen in Methylenchlorid und Vertreiben des Lösungsmittels hinterbleiben 10 g mit Schmp. 101 - 106°C. Nach Umkristallisation aus Benzol schmelzen die farblosen Kristalle zwischen 104,5 - 106°C. Die Ausbeute beträgt 9 g = 43% d. Th.

b) Alkalische Verseifung: 32 g des Additionsproduktes werden mit 18 g Ätzkali, gelöst in 10 ml Wasser und 70 ml Methanol, 6 - 7 Std. am Rückfluss gekocht. Danach wird mit 150 ml Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und dann mit konz. Salzsäure angesäuert. Auch hier scheidet sich die freie Säure ölig ab und wird wie unter a) zu farblosen Kristallen aufgearbeitet. Die Ausbeute beträgt 17 g = 81% d.Th. mit dem Schmp. 104 - 106°C.

c) Bestimmung des Säureäquivalentes: Die Titrationen erfolgen in je 20 ml 96proz. Äthanol gegen n/10 NaOH mit Kresolrot als Indikator.

Benzoessäure:

E:	109.6 mg	7.20 ml n/10 NaOH	
	132.4 mg	8.70 ml n/10 NaOH	8.02 ml/Säureäquivalent

β -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-propionsäure (218.2)

E:	148.0 mg	5.42 ml n/10 NaOH	Äquivalentgewicht 219.0 217.7
	119.4 mg	4.40 ml n/10 NaOH	

β -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-propionsäuremethylester VI:

22 g obiger Säure werden mit 30 ml Methylenchlorid, 12 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure verestert und aufgearbeitet. Mit einer Ausbeute von 20 g = 87% d.Th. geht der Methylester bei der Hochvakuumdestillation zwischen 106 - 110°C/0.01 Torr als gelbes Öl über.

In einem weiteren Versuch erhielt ich von der Michael-Addition über die Verseifung, Decarboxylierung und Veresterung, ohne Isolierung der Zwischenstufen eine Ausbeute von 90% d.Th. am destillierten cyclischen Keton VI.

ω -(o-Carbäthoxy-phenyl)- γ -keto)-capronsäure-äthylester VII:

Die nitrosierende Spaltung des cyclischen Ketons VI wird wie auf S. 32 vorgenommen. Es kommen 6.9 g Natrium, in 200 ml abs. Äthanol gelöst, mit 70 g des β -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-propionsäure-methylesters

und 60 ml über KOH destilliertes Athylnitrit zur Reaktion. Die Zersetzung erfolgt mit 52 ml konz. Salzsäure. Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen werden wie beschrieben eingehalten. Die übliche Aufarbeitung liefert den Keto-ester VII, welches im Hochvakuum bei 145 - 147°C/0.01 Torr als dunkles Öl mit einer Ausbeute von 44 g = 50% d.Th. übergeht.

Analyse: 4.241 mg Substanz (108): 10.396 mg CO₂ 2.646 mg H₂O

C₁₇H₂₂O₅ (306.35)

Ber. : 66.65% C 7.23% H

Gef. : 66.89 6.98

ω-(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure VIII:

a) Reduktion nach Wolff-Kishner am Keto-ester VII: Es werden 2 g VII in 15 ml Diäthylenglykol mit 3 ml 80proz. Hydrazinhydrat im Laufe von 10 Std. bei einer Innentemperatur von 135°C der Hydrazonbildung unterworfen. Danach lässt man den Kolbeninhalt abkühlen und gibt 3 g zerstoßenes Ätzkali hinzu. Der Rückflusskühler wird entfernt, die Innentemperatur innerhalb von 2 Std. auf 190°C gebracht und dabei Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert. Von einer Stickstoffentwicklung ist aber nichts zu erkennen. Der Kolbeninhalt wird dann noch 4 Std. auf 220 - 230°C gehalten. Sobald das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, wird wie üblich aufgearbeitet. Beim Ansäuern scheidet sich eine klebrige, braune Masse ab, die in Sodalösung aufgenommen und mit A-Kohle geklärt wird. Die nach Filtration angesäuerte Lösung wird mit Essigester extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und der Rückstand der Kristallisation überlassen. Es fallen 300 mg einer farblosen, kristallinen Substanz an, die bei 180 - 182°C unter Gasentwicklung schmilzt und bei deren Elementaranalyse Stickstoff nachgewiesen werden kann.

b) Reduktion nach Wolff-Kishner an der Keto-säure VIII: 10 g Keto-ester VII werden mit 50 ml methanolischer Kalilauge (20proz.) 6 Std. unter Rückflusskochen verseift. Man klärt das Reaktionsgemisch mit A-Kohle, filtriert und säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure an. Das sich abscheidende kristalline Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. Man isoliert 8 g = 96% d.Th. von der Keto-säure VIII mit einem Schmp. 140 - 141°C.

Bestimmung des Säureäquivalentes: Die Titrationen erfolgen in je 20 ml 96proc. Äthanol gegen n/10 NaOH mit Kresolrot als Indikator.

Benzoessäure:

E:	68.0 mg	4.64 ml n/10 NaOH	8.33 ml/Säureäquivalent
	85.7 mg	5.84 ml n/10 NaOH	

ω-(o-Carboxy-phenyl)-γ-keto)-capronsäure 250.3

E:	46.7 mg	3.06 ml n/10 NaOH	Äquivalentgewicht	253.6
	35.6 mg	2.38 ml n/10 NaOH		248.3

5 g der freien Keto-säure VIII werden wie bei a) mit 6 ml Hydrazinhydrat in 30 ml Diglykol und anschliessend mit 6 g Ätzkali umgesetzt. Aber auch hier ist keine Stickstoffentwicklung wahrnehmbar. Die Aufarbeitung liefert 2.5 g farblose, stickstoffhaltige Kristalle, die unter Gasentwicklung bei 180 - 183°C schmelzen.

Die bei G. LOCK (Lit. 25) beschriebene Thermoinstabilität der wahrscheinlich entstandenen Pyridazinone legt den Versuch nahe, die Reduktion unter schärferen Bedingungen vorzunehmen. Das Hydrazon von weiteren 5 g freier Keto-säure VIII wird also nicht bei 220 - 230°C zersetzt, sondern 4 Std. auf Temperaturen zwischen 230 - 240°C gehalten. Bei der Aufarbeitung hinterbleibt aber nur eine braune Schmiere, aus der kein reines Produkt zu isolieren ist.

c) Reduktion nach Wolff-Kishner am Keto-ester VII: Die geringfügige Änderung, nämlich das Ätzkali gleich bei Beginn der Reaktion zuzusetzen, ermöglicht mühelos die gewünschte Reduktion. Es werden 6 g gepulvertes Ätznatron in 30 ml Diäthylenglykol aufgeschlämmt. Dazu gibt man 3 g des Keto-esters VII und 3 ml 80proz. Hydrazinhydrat. Man setzt dem Gemisch 1 ml Methanol zu, erwärmt langsam bis zum vollständigen Lösen und hält dann den Kolbeninhalt 5 Std. unter Rückfluss. Anschliessend wird der Rückflusskühler entfernt, das Methanol, Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert, bis die Temperatur der siedenden Mischung 185°C erreicht hat. Nach Abklingen der Stickstoffentwicklung steigert man die Temperatur auf 220 - 230°C und hält diese Temperatur 2 - 3 Std. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 60 ml Wasser und kocht mit einer Spatelspitze A-Kohle auf. Es wird heiss filtriert, das Filtrat mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die wässrige Phase einer eiskalten konz. Salzsäure zuge tropft. Das sich abscheidende Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen und durch mehrstündiges Kochen mit Methanol und konz. Schwefelsäure verestert und dann wie üblich aufgearbeitet. Die Reinigung des ω -(o-Carbmethoxy-phenyl)-capronsäure-methylesters erfolgt durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum. Die Fraktion zwischen 145 - 150°C/0.01 Torr wird als Hauptlauf aufgefangen und ein Teil derselben mit 10proz. methanolischer Kalilauge verseift. Eventuelle Neutralstoffe werden aus der mit Wasser verdünnten Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die freie Säure IX mit einer Ausbeute von 51% d.Th. durch Eintropfen in konz. Salzsäure abgeschieden. Nach Umkristallisation aus Cyclohexan schmelzen die farblosen Nadeln der ω -(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure bei 94.5 - 95°C (RAUENBUSCH 94 - 95°C) und zeigen im Mischschmelzpunkt mit dem auf anderem Wege erhaltenen Produkt keine Depression.

d) Reduktion nach Clemmensen-Martin (Lit. 26) am Keto-ester VII: 5 g Keto-ester VII werden mit 5 g amalgamiertem Zink, 7.5 ml Wasser, 17.5 ml konz. Salzsäure, 10 ml Toluol und 5 ml Eisessig unter Rückfluss gekocht und in

Abständen von je 6 Std. dreimal mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach einer Gesamtdauer von 24 Std. wird aufgearbeitet und man isoliert farblose, verfilzte Nadeln mit einem Schmp. 139 - 140° C. Es ist lediglich eine Verseifung zur freien Keto-säure VIII eingetreten. Der Mischschmelzpunkt beider Substanzen bestätigt diese Annahme. Um zu einem befriedigenden Ergebnis zu kommen wird der kristalline Anteil nochmals den Bedingungen der Clemmensen-Martin-Reduktion unterworfen. Nach 30stündiger Reaktionsdauer wird aufgearbeitet und der ölige Anteil der Kristallisation überlassen. Aus dem Rohprodukt wird im Heissextraktor mittels Petroläther (Fraktion 40 - 80° C) eine farblose, kristalline Substanz erhalten, die zwischen 92.5 - 93° C schmilzt. Die Ausbeute beträgt 1 g = 22% d.Th.

Bestimmung des Säureäquivalentes: Die Titrationen erfolgen in je 20 ml 96proz. Äthanol gegen n/10 NaOH mit Kresolrot als Indikator.

Benzoessäure:

E:	68.0 mg	4.64 ml n/10 NaOH	8.33 ml/Säureäquivalent
	85.7 mg	5.84 ml n/10 NaOH	

ω -(o-Carboxy-phenyl)-capronsäure 236.0

E:	17.5 mg	1.20 ml n/10 NaOH	Äquivalentgewicht	241.0
	21.6 mg	1.54 ml n/10 NaOH		236.7

e) Reduktion über die Thioketal-Hydrogenolyse: Die Darstellung des Thioketals erfolgt nach L.F. FIESER (Lit. 27). In einem 50 ml Erlenmeyer werden 1 g Keto-ester VII mit 3 ml Äthylmercaptan versetzt. Es bildet sich sofort eine homogene Lösung, der man bei Raumtemperatur unter Schütteln ca. 10 ml Borfluorid-ätherat zugibt. Nach Stehen über Nacht giesst man in Wasser und nimmt das sich abscheidende rote Öl in Äther auf. Man trocknet den ätherischen Auszug mit Natriumsulfat und zieht nach dem Filtrieren das Lösungsmittel ab. Die Desulfurierung des Thioketals erfolgt durch Kochen am Rückfluss mit Raney-Nickel in 60 ml abs. Äthanol. Die Hydrogenolyse ist nach 4 Std. beendet, d.h. wenn eine filtrierte Probe beim Ansäuern mit konz. Salzsäure und Erwärmen keinen Mercaptangeruch mehr aufweist. Es wird vom Nickel abfiltriert, der Alkohol abgezogen und der Rückstand destilliert. Ein leicht gelbes Öl geht zwischen 145 - 147° C/0.01 Torr über. Nach der alkalischen Verseifung kristallisiert die freie Säure trotz Animpfens nicht aus.

In einem weiteren Ansatz werden 1 g Keto-ester VII mit 5 ml Dithio-glykol wie oben behandelt. Bemerkenswert ist, dass auch nach wiederholtem Zusatz von frisch vorbereitetem Raney-Nickel der Mercaptangeruch nicht verschwindet. Trotzdem wird die Desulfurierung abgebrochen und das Rohprodukt destilliert. Man erhält ein leicht gelbes, unangenehm stinkendes Öl, welches bei

180 - 190°C 0.01 Torr übergeht. Die alkalische Verseifung liefert farblose, schwefelhaltige Kristalle mit dem Schmp. 157 - 158°C.

Analyse: 4.122 mg Substanz (78): 8.376 mg CO₂ 2.084 mg H₂O

C ₁₅ H ₁₈ O ₄ S ₂ (326.41)	Ber. :	55.18% C	5.56% H
	Gef. :	55.50	5.66

Geht man bei der Reduktion von der freien Keto-säure VIII aus, so kann man die Darstellung des Thioketals nicht in Äthanol vornehmen, da unter der Einwirkung des Borfluorid-ätherats lediglich eine Veresterung erreicht wird. Aus diesem Grunde werden 3 g Keto-säure VIII in 20 ml Eisessig gelöst und mit einem Gemisch aus 10 ml Eisessig, 10 ml Borfluorid-ätherat und 5 ml Äthylmercaptan versetzt. Auch bei diesem Ansatz verschwindet der Mercaptangeruch nicht. Bei der anschliessenden Destillation geht ein leicht gelbes Öl zwischen 140 - 142°C/0.01 Torr über. Die Verseifung des Destillats liefert als Rohprodukt eine braune Kristallmasse, mit dem Schmp. 130 - 133°C. Beim Reinigen aus Äthanol fallen farblose Kristalle an, die zwischen 138.5 - 139.5°C schmelzen und deren Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssubstanz VIII keine Depression aufweist.

ω-(o-Carbomethoxy-phenyl)-capronsäure-methylester X:

Bei der Veresterung der freien Säure IX nach der bereits bekannten Methode erhält man den Methylester bei der Destillation im Hochvakuum als gelbes Öl in den Siedegrenzen von 145 - 150°C/0.01 Torr, mit einer Ausbeute von 92% d.Th. bezogen auf die eingesetzte Säure.

3) ω-(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-caprylsäure-methylester XIII

δ-[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-valeriansäure-methylester XI:

Die Alkylierung von α-Tetralon-β-carbonsäure-äthylester und δ-Brom-valeriansäure-methylester wird nach der Standardmethode auf S. 28 vorgenommen, wobei 21.8 g Tetralon-2-carbonester und 23.4 g δ-Brom-valeriansäureester in einer Lösung von 2.3 g Natrium in 100 ml abs. Äthanol eingesetzt werden. Auch hier wird das primäre Alkylierungsprodukt nicht isoliert, sondern das Filtrat nach dem Absaugen des NaBr eingeeengt. Der δ-[2-Carbäthoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-valeriansäure-äthylester wird mit 100 ml 20proz. methanolischer Kalilauge verseift und decarboxyliert. Die bei der Aufarbeitung ölig anfallende freie Säure wird in 50 ml Methylenchlorid portionsweise aufgenommen und mit 20 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure durch mehrstündiges

Kochen verestert und wie üblich aufgearbeitet. Der Methylester XI wird durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum gereinigt: 16 g = 60% d.Th. gehen als nahezu farbloses Öl bei 140 - 145°C/0.01 Torr über.

Analyse:	4.056 mg Substanz (52):	10.919 mg CO ₂	2.724 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₀ O ₃ (260.32)	Ber.:	73.82% C	7.74% H
	Gef.:	73.46	7.51

ω - (o-Carbäthoxy-phenyl-ε -keto) -caprylsäure-äthylester XII:

Den auf Seite 32 geschilderten Bedingungen der nitrosierenden Spaltung werden 14 g des cyclischen Ketons XI mit 8.3 ml Äthylnitrit und 2.0 g Natrium in 60 ml absolutem Äthanol unterworfen. Die Oximspaltung wird durch Zutropfen von 20 ml konz. Salzsäure erreicht. Nach 20 - 30 Min. ist die Gasentwicklung zu Ende. Danach wird wie beschrieben aufgearbeitet und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Als leicht gelbes Öl geht das Spaltprodukt XII zwischen 180 bis 185°C/0.01 Torr mit einer Ausbeute von 10 g = 60% d.Th. über.

Analyse:	3.654 mg Substanz (53):	9.234 mg CO ₂	2.514 mg H ₂ O
C ₁₉ H ₂₆ O ₅ (334.40)	Ber.:	68.24% C	7.84% H
	Gef.:	68.96	7.70

ω - (o-Methoxy-carbonyl-phenyl) -caprylsäure-methylester XIII:

8 g des Spaltproduktes XII werden mit 9 ml 80proz. Hydrazinhydrat durch Erhitzen in 50 ml Diäthylenglykol in das Hydrazon übergeführt. Die Zersetzung desselben erfolgt mit 9 g Ätzkali, wobei als maximale Temperatur 220 - 230°C erreicht wird. Nach 3 Std. resultiert eine klare, rötliche Lösung, die man mit Wasser verdünnt in eine eiskalte, konz. Salzsäure einlaufen lässt. Die freie Säure fällt als braune, klebrige Masse an. Sie wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 12 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure verestert. Der Ester XIII geht zwischen 154 - 161°C/0.01 Torr als hellgelbes Öl über. Die Ausbeute beträgt 5 g = 74% d.Th. an eingesetztem Spaltprodukt.

Analyse:	3.431 mg Substanz (54):	8.817 mg CO ₂	2.440 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₂₄ O ₄ (292.36)	Ber.:	69.89% C	8.27% H
	Gef.:	70.12	7.96

ω - (o-Carboxy-phenyl) -caprylsäure XIV:

3.5 g des Dimethylesters XIII werden mit 20 ml 10proz. methanolischer Kalilauge verseift. Nach 10 Std. wird der Kolbeninhalt mit Wasser verdünnt und angesäuert. Es scheidet sich ein kristalliner Brei ab. Der Schmp. des Rohproduktes,

68 - 70°C, wird durch Umkristallisation aus Benzol Petroläther auf 78 - 79°C gebracht. Die Ausbeute beträgt 3 g = 95% d.Th. bzw. 25% d.Th. an Gesamt-
ausbeute bezogen auf eingesetzten Tetralon-2-carbonsäureester.

Bestimmung des Säureäquivalentes: Die Titrationen erfolgen in je 20 ml 96proz. Äthanol gegen n/10 NaOH mit Kresolrot als Indikator.

Benzoessäure:

E:	57.9 mg	4.08 ml n/10 NaOH		
	70.3 mg	4.93 ml n/10 NaOH	8.56 ml/Säureäquivalent	

ω -(o-Carboxy-phenyl)-caprylsäure 264.3

E:	21.8 mg	1.45 ml n/10 NaOH	Äquivalentgewicht	258.0
	25.2 mg	1.65 ml n/10 NaOH		262.0

4) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-methylester XVI

ω -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-capronsäure-methylester XV:

Die Alkylierung des Tetralon-2-carbonsäure-äthylesters mit einem 20proz. Überschuss an ω -Brom-capronsäure-methylester erfolgt wie auf S. 28 beschrieben. Aus 109 g α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester, 125 g ω -Brom-capronsäure-methylester und einer Lösung von 11.5 g Natrium in 300 ml abs. Äthanol entsteht ein leicht gelblicher Brei, der unter Rühren rückflussgekocht wird und nach 10stündigem Kochen in eine blau-schwarze Lösung übergeht. Anschliessend wird um ein Stossen durch das abgeschiedene NaBr zu vermeiden, das Lösungsmittel unter Rühren weitgehend abdestilliert. Um Substanzverluste zu verhüten, wird vom NaBr nicht abfiltriert, sondern der Kolbenrückstand durch Rückflusskochen mit einer Lösung von 84 g Ätzkali in 150 ml dest. Wasser und 150 ml Methanol verseift und decarboxyliert. Nach 10 Std. werden die anfallenden sauren Anteile mit Methanol und konz. Schwefelsäure in Methylenchlorid verestert. Die Reinigung des rohen cyclischen Ketons XV erfolgt durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum. Ein hellgelbes Destillat geht zwischen den Siedegrenzen von 145 - 150°C/0.01 Torr, mit einer Ausbeute von 48 g = 35% d.Th. über.

ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-methylester XVI:

Das cyclische Keton XV wird unter den gleichen Bedingungen wie seine niederen Homologen, nitrosierend gespalten. Der zu erwartende hohe Siedepunkt des Spaltproduktes lässt eine Probedestillation notwendig erscheinen, wobei nach einem geringen Vorlauf zwischen 190 - 200°C/0.01 Torr ein dunkles

Öl übergeht; die Hauptmenge verharzt jedoch im Destillationskölbchen. Um dies zu vermeiden, wird das ungereinigte Spaltprodukt nach Wolff-Kishner reduziert. Die isolierte freie Säure wird wie üblich verestert und im Hochvakuum destilliert. Bei 164 - 168°C/0.01 Torr geht der Dimethylester XVI als dickes, gelbes Öl über. Die Ausbeute beträgt 15 g = 10% d.Th. Die Analyse des Dimethylesters befindet sich auf S. 59.

5) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-undecansäure-methylester

Nach bekannter Vorschrift wird die Alkylierung von α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester mit ω -Brom-caprylsäure-äthylester vorgenommen. Der ω -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-caprylsäure-methylester geht als gelbes Öl bei 150 - 160°C/0.01 Torr mit einer Ausbeute von 30% d.Th. über. Das bei der nitrosierenden Spaltung dieser Verbindung anfallende Rohprodukt wird sofort nach Wolff-Kishner reduziert und die bei der Aufarbeitung resultierende freie Säure nach beschriebener Art in den ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-undecansäure-methylester übergeführt. Die Reinigung des Endproduktes erfolgt durch Destillation im Hochvakuum. Der Siedebereich liegt zwischen 173 - 180°C/0.01 Torr. Die Ausbeute beträgt bei einem $\frac{1}{2}$ molaren Ansatz 8 g = 5% d.Th.

6. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-laurinsäure-methylester

Die gleiche Reaktionsfolge, durchgeführt am Tetralon-2-carbonsäureester mit dem ω -Brom-pelargonsäure-äthylester, liefert 9 g = 5% d.Th. am ω -(o-Carb-methoxy-phenyl)-laurinsäure-methylester mit dem Siedebereich 180 - 185°C/0.01 Torr. Die Analyse des Endproduktes ist auf S. 60 angeführt.

7. ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester

ω -[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-undecansäure:

Die Alkylierung von α -Tetralon- β -carbonsäure-äthylester mit ω -Brom-undecansäure-äthylester wird in analoger Weise vorgenommen. Es kommen 44 g Tetralon-2-carbonsäureester und 73 g ω -Brom-undecansäureester mit einer Äthylatlösung aus 4.6 g Natrium in 200 ml absolutem Äthanol zur mehrstündigen Reaktion. Das primäre Alkylierungsprodukt, der ω -[2-Carbäthoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-undecansäure-äthylester, wird nicht isoliert, sondern mit 200 ml 20proz. methanolischer Kalilauge verseift und decarboxyliert. Beim Aufarbeiten fällt die freie Säure ölig an. Eine Probe dieses Öles wird durch Destil-

lation im Hochvakuum gereinigt, wobei der Hauptanteil zwischen 200 - 205°C/0.01 Torr übergeht und sofort zu einem gelben Kristallbrei erstarrt, der einen Schmp. von 55 - 57°C aufweist. Ein weiterer Anteil des Öles wird mit den Kristallen angeimpft und der Kristallisation überlassen. Der Kristallbrei kann aus Cyclohexan oder Petroläther (Fraktion 80 - 120°C) umkristallisiert werden. Man erhält farblose Kristalle mit dem Schmp. 58 - 59°C.

Analyse:	3.332 mg Substanz (64):	9.243 mg CO ₂	2.668 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₃₀ O ₃	(330.45)	Ber.: 76.34% C	9.18% H
		Gef.: 75.70	8.96

ω-[1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-(2)]-undecansäure-methylester

Der Rest der rohen Säure wird in 100 ml Methylenchlorid mit 25 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure verestert und wie üblich aufgearbeitet. Der Ketoester geht zwischen 195 - 202°C/0.01 Torr als leicht gelb gefärbtes Öl mit einer Ausbeute von 46 g = 67% d.Th. an eingesetztem Tetralon-2-carbonsäureester über.

Analyse:	4.051 mg Substanz (63):	11.434 mg CO ₂	3.409 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₂ O ₃	(344.48)	Ber.: 76.70% C	9.36% H
		Gef.: 77.02	9.42

ω-(o-Carboxy-phenyl-λ-keto)-myristinsäure:

Die nitrosierende Spaltung wird an 14 g cyclischem Keton mit 8 ml Äthyl-nitrit in einer Lösung von 0.9 g Natrium auf 60 ml absolutem Äthanol in analoger Weise vorgenommen. Die Oximspaltung tritt nach Zugabe von 8 ml konz. Salzsäure ein. Der entstehende ω-(o-Carbäthoxy-phenyl-λ-keto)-myristinsäure-äthylester ist nicht mehr destillierbar. Um das rohe Spaltprodukt zu isolieren, wird es mit 100 ml 10proz. methanolischer Kalilauge verseift. Zur Reinigung wird die wässrige Lösung des Kaliumsalzes der Säure mit wenig A-Kohle aufgekocht und heiss filtriert. Das Filtrat lässt man in eiskalte, konz. Salzsäure eintropfen, wobei sich die freie Säure als brauner Kristallbrei ausscheidet. Das Rohprodukt zeigt den Schmp. 95 - 96°C. Aus Methanol und auch Benzol kann die Keto-säure umkristallisiert werden zu farblosen, verfilzten Nadeln mit Schmp. 96 - 97°C; Ausbeute 62% d.Th.

Bestimmung des Säureäquivalentes: Die Titrationen erfolgen in je 20 ml 96proz. Äthanol gegen n/10 NaOH mit Kresolrot als Indikator.

Benzoesäure:

E:	115.3 mg	7.90 ml n/10 NaOH	8.36 ml/Säureäquivalent
	114.5 mg	7.84 ml n/10 NaOH	

ω -(o-Carboxy-phenyl- λ -keto)myristinsäure 362.6

E:	53.3 mg	2.47 ml n/10 NaOH	Äquivalentgewicht	362.0
	57.0 mg	2.65 ml n/10 NaOH		360.0

ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester:

Die Reduktion der freien Keto-säure nach Wolff-Kishner wird wie üblich durchgeführt. Die reduzierte Säure wird nicht als solche isoliert, sondern nach der bewährten Methode in den Dimethylester übergeführt. Die Hochvakuumdestillation liefert den ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester als gelbes Öl zwischen 195 - 206°C/0.01 Torr mit einer Gesamtausbeute von 20% d.Th.

Analyse: 3.773 mg Substanz (118): 10.120 mg CO₂ 3.186 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376.52)	Ber.:	73.36% C	9.64% H
	Gef.:	73.19	9.45

F. Synthese langkettiger, aliphatischer Dicarbonsäuren

I. Darstellung alicyclischer β -Keto-carbonsäureester

1. Darstellung von Cyclopentanon-(1)-carbonsäure-äthylester-(2) XV

Für die Dieckmann-Kondensation von Adipinsäure-diäthylester befolgt man die Vorschrift im Houben-Weyl VIII, 574. Der β -Keto-carbonsäureester geht als ölige, wasserklare, nach Acetessigester riechende Flüssigkeit zwischen 103 - 104°C/11 Torr über. Die Ausbeute schwankt zwischen 105 - 115 g = 68 - 74% d.Th. (Lit. 81%).

2. Darstellung von Cyclohexanon-(1)-carbonsäure-äthylester-(2) XVI

Nach Org. Synth. Coll. Vol. II, 531 erfolgt die Kondensation von 190 g Cyclohexanon und 292 g destilliertem Oxalsäure-diäthylester in einer Lösung von 46 g Natrium auf 600 ml absolutem Äthanol unter Rühren bei einer Temperatur von -10°C. Bei der Decarbonylierung destilliert der β -Keto-carbonsäureester als wasserklare Flüssigkeit bei 107 - 108°C/12 Torr über, mit einer Ausbeute von 200 - 220 g = 59 - 60% (Lit. 47 - 54%).

3) Darstellung von Cycloheptanon-(1)-carbonsäure-äthylester-(2) XVII

a) Suberon nach E.P. KOHLER et al. (Lit. 47) und H. MEERWEIN (Lit. 48)

Zu der in einem 1-Liter Weithalskolben vorgelegten Lösung von 100 g Cyclohexanon in 200 ml Methanol gibt man 5 g feinst gepulverte, trockene Pottasche und tropft dann im Verlauf von 5 - 6 Stunden unter kräftigem Rühren 140 g Nitrosomethyl-urethan (Org. Synth. Coll. Vol. II 464) zu. Durch Eiskühlung sorgt man dafür, dass die Reaktionstemperatur genau zwischen 17 - 19°C bleibt. Man rührt noch 2 weitere Stunden und lässt über Nacht stehen. Um die wiederholte Kolonnendestillation zur Trennung des Gemisches, bestehend aus Methanol, Wasser, Methyläthyl-carbonat, Methyl-cyclohexan-oxyd, Cyclohexanon, Cycloheptanon und auch Cyclooctanon zu umgehen, wird die hellgelbe Lösung filtriert und mit einer Natriumbisulfitlösung (250 ml gesättigte Lösung plus 50 g festes Natriumbisulfit) 12 Std. lang geschüttelt. Der Kristallbrei wird abgesaugt und portionsweise mit 200 ml Äther gewaschen. Aus diesem Waschäther kann etwa 1 g Cyclooctanon über das Semicarbazon isoliert werden. Nun versetzt man die Anlageverbindungs- mit 120 g Soda und 330 ml Wasser und leitet Wasserdampf hindurch, indem man den Reaktionskolben im Ölbad auf 95°C vorheizt, mit der Dampfdurchleitung beginnt und dabei die Temperatur des Ölbad auf 135°C steigen lässt. Nach 2 Std. beendet man die Dampfdestillation, trennt in der Vorlage die Ölschicht ab und schüttelt die wässrige Phase erschöpfend mit Chloroform. Öl und Auszüge werden vereinigt, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird über eine 15 cm lange Kolonne unter Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht das Cycloheptanon bei 58 - 59°C/10 Torr über. Die Ausbeuten liegen um 65 g = 58% d.Th.

b) Cycloheptanon-2-carbonsäureester XVII

Nach V. PRELOG und W. HINDEN (Lit. 49) nimmt man die Kondensation von 59 g Suberon und 77 g destilliertem Oxalsäure-diäthylester in einer Lösung aus 13,5 g Natrium auf 350 ml absolutem Äthanol unter Rühren bei einer Temperatur von -15 bis -10°C vor. Der β -Keto-carbonsäureester geht als farbloses Öl zwischen 110 - 115°C/11 Torr über. Die Ausbeute beträgt 34 g = 35% d.Th. (60% Lit. 49).

Die Carboxylierung des Suberons analog V. PRELOG (Lit. 50) mit Trockeneis in Gegenwart von Triphenyl-methyl-natrium (Org. Synth. Coll. Vol. II, 607) liefert den β -Keto-carbonester mit einer Ausbeute von 20 g = 60% d.Th..

II. Alkylierungsreaktionen in Äthanol

a) Alkylierung von Cyclopentanon-2-carbonsäureester XV mit γ -Brom-buttersäure-methylester:

Wie bei der Alkylierung in der Tetralon-2-carbonsäureesterreihe, werden zu der Äthylat-Lösung aus 2.3 g Natrium auf 60 ml absolutem Äthanol, befindlich in einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Rührwerk, Tropftrichter und Rückflusskühler plus Calciumchlorid-Rohr, unter Rühren 15.6 g XV und, nachdem das Natriumsalz ausgefallen ist, 20 g γ -Brom-buttersäureester zutropft. Am Rückfluss kochend und unter Rühren löst sich nach und nach der Brei. Es scheidet sich NaBr ab und nach ca. 5 - 6 Std. reagiert die Lösung neutral. Nach Verdünnen mit der doppelten Menge Wasser und Ansäuern mit konz. Salzsäure wird das sich abscheidende Öl in Methylenchlorid aufgenommen. Der Auszug wird gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach einem geringen Vorlauf bei 60 - 90°C/0.01 Torr geht eine weitere Fraktion zwischen 110 - 120°C/0.01 Torr über. Die Ausbeute liegt bei 19 g = 60% d.Th. Das Analysenergebnis der farblosen, angenehm riechenden Flüssigkeit zeigt, dass nicht der γ -[2-Carb-äthoxy-1-cyclopentanon-(2)]-buttersäure-äthylester XXII sondern δ -Carbäthoxy-azelainsäure-diäthylester XVIII vorliegt.

Analyse:	3.689 mg (105):	8.250 mg CO ₂	2.820 mg H ₂ O
XVIII C ₁₆ H ₂₈ O ₆ (316.40)	Ber.:	60.74% C	8.92% H
	Gef.:	61.03	8.55
XXII C ₁₄ H ₂₂ O ₅ (270.30)	Ber.:	62.24	8.21

b) Alkylierung von Cyclohexanon-2-carbonsäureester XVI mit γ -Brom-buttersäure-methylester:

Wie unter a) reagieren in einer Lösung von 2.3 g Natrium auf 60 ml absolutem Äthanol 17 g XVI und 20 g γ -Brom-buttersäureester. Die bei 120°C/0.01 Torr übergehende farblose Flüssigkeit fällt in einer Ausbeute von 21 g = 74% d.Th. an. Das Analysenergebnis deutet auf ein Gemisch aus γ -[2-Carbäthoxy-1-cyclohexanon-(2)]-buttersäure-äthylester XXX und δ -Carbäthoxy-sebacinsäure-diäthylester.

Analyse:	4.498 mg (77):	10.310 mg CO ₂	3.383 mg H ₂ O
XXX C ₁₅ H ₂₄ O ₅ (284.3)	Ber.:	63.36% C	8.51% H
	Gef.:	62.55	8.42
C ₁₇ H ₃₀ O ₆ (330.4)	Ber.:	61.79	9.15

In einem weiteren Ansatz wird ein 20proz. Überschuss an Natrium verwendet. Das Analysenergebnis verschiebt sich zugunsten des Spaltproduktes.

Analyse:	3.330 mg (113):	7.571 mg CO ₂	2.452 mg H ₂ O
	C ₁₇ H ₃₀ O ₆ (330.4)	Ber.: 61.79% C	9.15% H
		Gef.: 62.05	8.24

c) Alkylierung von Cycloheptanon-2-carbonsäureester XVII mit γ -Brom-buttersäure-methylester:

Wie unter a) reagieren 15 g XVII mit 20 g γ -Brom-buttersäureester in einer Lösung von 2 g Natrium auf 60 ml absolutem Äthanol. Ein farbloses Destillat fängt man zwischen 110 - 115°C/0.01 Torr auf. Die Ausbeute kommt auf 16 g = 70% d.Th. Hier spricht das Analysenergebnis eindeutig für γ -[2-Carbäthoxy-1-cycloheptanon-(2)]-buttersäure-äthylesters XXXVI und nicht für den Tri-carbonsäureester.

Analyse:	3.563 mg (115):	8.442 mg CO ₂	2.763 mg H ₂ O
XXXVI C ₁₆ H ₂₆ O ₅ (298.37)		Ber.: 64.41% C	8.78% H
		Gef.: 64.66	8.68

d) Alkylierung von Cyclohexanon-2-carbonsäureester XVI mit γ -Brom-buttersäure-methylester:

Die apparative Anordnung bleibt wie unter a). Die Bedingungen werden insofern geändert, als man eine Lösung von 8.5 g XVI und 11 g γ -Brom-buttersäureester in 50 ml absolutem Äthanol vorlegt. Der Kolbeninhalt wird unter Rühren rückflussgekocht, wobei man eine Äthylat-Lösung aus 1.1 g Natrium in 25 ml absolutem Äthanol zutropft. Nach 3 Std. etwa reagiert die Lösung neutral und wird wie üblich aufgearbeitet. Bei der Vakuumdestillation des Rückstandes fallen folgende Fraktionen an:

Erste Fraktion zwischen 40 - 90°C/0.7 Torr, bestehend aus nicht umgesetzten Ausgangsprodukten und evt. auch Cyclopropan-carbonsäureester (Sdp. 133 bis 134°C). Ausbeute 5 g.

Die zweite Fraktion, zwischen 145 - 152°C/0.7 Torr, ist eine wasserklare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 3.4 g = 25% d.Th. Diese Fraktion kommt dem erwarteten γ -[2-Carbäthoxy-1-cyclohexanon-(2)]-buttersäure-äthylester XXX zu.

Setzt man einem Parallelversuch eine Spatelspitze Natriumjodid zu, so steigt die Ausbeute der Fraktion 145 - 148°C/0.7 Torr auf 6.6 g = 50% d.Th.

e) Alkylierung von Cyclohexanon-2-carbonsäureester XVI mit β -Chlor-propionsäure-äthylester:

Bei Verwendung der gleichen apparativen Anordnung wie unter a) wird eine Lösung von 17 g XVI, 13.5 g β -Chlor-propionsäureester und einer Spatelspitze Natriumjodid in 50 ml absolutem Äthanol vorgelegt. Nach H. OPENSHAW und R. ROBINSON (Lit. 29) erfolgt das Zutropfen der Äthylat-Lösung aus 2.3 g Natrium auf 50 ml absolutem Äthanol unter Rühren und Eiskühlung des Reaktionsgefäßes. Dann entfernt man das Eisbad, rührt 2 Std. bei Raumtemperatur und noch 2 Std. bei 50°C. Dabei tritt der Geruch von Acrylsäureester auf. Die Destillation des aufgearbeiteten Endproduktes liefert neben Vorlauf bei 40 - 80°C/0.7 Torr eine weitere Fraktion zwischen 110 - 115°C/0.7 Torr mit einer Ausbeute von 11 g = 40% d.Th. an β -[2-Carbäthoxy-1-cyclohexanon-(2)]-propionsäure-äthylester XXXIV.

f) Verseifung und Decarboxylierung von XXXIV

5 g XXXIV werden 4 Std. mit 30 ml konz. Salzsäure und 10 ml Eisessig am Rückfluss gekocht. Darnach zieht man die Mineralsäure unter vermindertem Druck ab, verdünnt den Rückstand mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung und nimmt das abgeschiedene Öl in Methylenchlorid auf. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels kann die freie Säure ohne Zersetzung destilliert werden. Ohne Vorlauf geht die β -(Cyclohexanon-2)-propionsäure XXXV zwischen 145 - 150°C/0.7 Torr mit einer Ausbeute von 1.2 g = 40% d.Th. über. In der Vorlage erstarrt die freie Säure und kann aus Petroläther (Fraktion 40 - 60°C) umkristallisiert werden. Der Smp. des so gereinigten Produktes liegt bei 58.5 - 59.5°C.

Analyse:	3.601 mg Substanz (40):	8.401 mg CO ₂	2.630 mg H ₂ O
C ₉ H ₁₄ O ₃	(170.20)	Ber.: 63.51% C	8.29% H
		Gef.: 63.67	8.17

1. Sebacinsäure XXXIII

γ -[2-Carbäthoxy-1-cyclohexan-(2)]-buttersäure-äthylester XXX:

Die Alkylierung von Cyclohexanon-2-carbonsäureester mit γ -Brom-buttersäureester wird wie unter e) vorgenommen. Es reagieren 85 g XVI mit 100 g γ -Brom-buttersäureester und eine Spatelspitze Natriumjodid, in 250 ml absolutem Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 11.5 g Natrium in 250 ml absolutem Äthanol unter Eiskühlung. Nach Aufarbeitung und Destillation erhält man zwischen 145 - 150°C/0.7 Torr 87 g = 61% der Theorie an XXX.

γ -(Cyclohexanon-2)-buttersäure-methylester XXXI:

Die Verseifung und Decarboxylierung von XXX erfolgt durch Kochen mit 50 ml konz. Salzsäure und 50 ml Eisessig. Beim Aufarbeiten wird die freie Säure in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 140 ml Methanol und 1,8 ml konz. Schwefelsäure verestert und aufgearbeitet. Der Methylester XXXI fällt zwischen 135 - 140°C/0.7 Torr mit einer Ausbeute von 59 g = 97% d.Th. an.

δ -Keto-sebacinsäure-diäthylester XXXII:

Die nitrosierende Spaltung wird wie üblich durchgeführt. Sie wird an 57 g XXXI unter Einwirkung von 50 g Äthylnitrit in einer Lösung von 6.9 g Natrium auf 200 ml absolutem Äthanol vorgenommen. Zur Oximspaltung werden 52 ml konz. Salzsäure zugetropft. Nach der Aufarbeitung erhält man die Substanz XXXII durch Destillation zwischen 125 - 130°C/0.7 Torr in einer Ausbeute von 40 g = 51% d.Th.

Sebacinsäure XXXIII

Die Wolff-Kishner-Reduktion an 38 g XXXII mit 38 ml 80proz. Hydrazinhydrat in 200 ml Diäthylenglykol und 38 g Ätzkali liefert 21 g = 75% d.Th. an Sebacinsäure Smp. 133 - 133.5°C. (Lit. 53, 133 - 133.5°C). Die Gesamtausbeute über alle Stufen hinweg beträgt 24% bezogen auf eingesetzten Cyclohexanon-2-carbonsäureester.

2. Nonan-1,9-dicarbonsäure XXXVIII

γ -(Cycloheptanon-2)-buttersäure-methylester XXXVII

Das Primärprodukt der Alkylierung von 3 g XVII in 50 ml absolutem Äthanol mit 4 g γ -Brom-buttersäureester und einer Lösung von 0.5 g Natrium auf 10 ml absolutem Äthanol wird nicht gereinigt, sondern mit 15 ml konz. Salzsäure und 15 ml Eisessig verseift und decarboxyliert. Die freie Säure wird in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich in den Methylester XXXVII übergeführt, der bei der Destillation als hellgelbes Öl zwischen 140 - 145°C/0.7 Torr in einer Menge von 2.4 g = 65% d.Th. anfällt.

Nonan-1,9-dicarbonsäure XXXVIII:

2 g XXXVII werden mit 2 g Äthylnitrit in einer Lösung von 0.23 g Natrium auf 25 ml absolutem Äthanol nitrosierend gespalten und nach Zusatz von 2 ml konz. Salzsäure in den rohen Keto-ester übergeführt. Dieser wird in 20 ml Diglykol mit 6 ml Hydrazinhydrat und 3 g Ätzkali nach Wolff-Kishner reduziert. Aufgearbeitet

und umkristallisiert erhält man die freie Säure XXXVIII als farblose Flocken mit dem Smp. 109 - 110°C (Lit. 54 110°C). Die Ausbeute beträgt 1 g.

Bestimmung des Säureäquivalentes: Die Titrationen erfolgen in je 20 ml 96proz. Äthanol gegen n/10 NaOH mit Kresolrot als Indikator.

Benzoesäure:

E:	88.4 mg	6.18 ml n/10 NaOH	8.53 ml/Säureäquivalent
	Nonan-dicarbonssäure		204.3
E:	12.3 mg	1.00 ml n/10 NaOH	Äquivalentgewicht 209.9

3. Azelainsäure XXV

γ -(Cyclopentanon-2)-buttersäure XX:

Selbst die milden Bedingungen von S. 48 e) liefern bei der Alkylierung von Cyclopentanon-2-carbonsäureester mit γ -Brom-buttersäureester lediglich den Tricarbonsäureester als Spaltprodukt. Die Reaktion erfolgt in 50 ml absolutem Äthanol zwischen 15.6 g XV und 20 g γ -Brom-buttersäureester mit einer Lösung aus 2.3 g Natrium auf 50 ml absolutem Äthanol. Der bei der Destillation anfallende Tricarbonsäureester XVIII wird nach Houben-Weyl (Lit. 30) erneut mit Äthylatlösung aus 2.3 g Natrium auf 100 ml absolutem Äthanol 8 Stunden unter Rückfluss gehalten. Die Destillation des aufgearbeiteten Produktes zeigt einen geringen Vorlauf um 105 - 130°C/0.7 Torr, eine Fraktion bei 150 - 152°C/0.7 Torr mit einer Ausbeute von 5 g = 20% d.Th. und eine weitere zwischen 185 - 190°C/0.7 Torr mit 3 g und einen verharzten Rückstand. Die letzte Fraktion stimmt im Siedepunkt überein mit dem Tricarbonsäureester. In der Annahme, dass es sich bei dem 5 g Anteil um den γ -[5-Carbäthoxy-1-cyclopentanon-(2)]-buttersäureäthylester XIX handelt, wird dieser mit 15 ml konz. Salzsäure und 15 ml Eisessig verseift und decarboxyliert. Die erwartete γ -(Cyclopentanon-2)-buttersäure XX fällt bei der Destillation zwischen 140 - 150°C/0.7 Torr an. Die Ausbeute beträgt 1 g.

Analyse:	3.350 mg Substanz (36):	7.801 mg CO ₂	2.453 mg H ₂ O
C ₉ H ₁₄ O ₃	(170.20)	Ber.: 63.51% C	8.20% H
		Gef.: 63.55	8.19

III. Alkylierungsreaktionen in Benzol

a) Alkylierung von Cyclopentanon-2-carbonsäureester mit γ -Brom-buttersäure-methylester:

Die Vorschrift von R. Linstead et al (Lit. 32) befolgend, werden 2.3 g Natrium unter Xylol gepulvert. Nach Dekantieren des Xylols wird mit thiophen-

freiem, absoluten Benzol nachgewaschen. Nun wird das fein verteilte Natrium mit 100 ml absolutem Benzol in einen trockenen 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Ruhrwerk, Tropftrichter und Rückflusskühler plus Calciumchlorid-Rohr, übergeführt und mit 15.6 g XV versetzt. Bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung, von der Salzbildung herrührend, wird unter Rühren 2 - 3 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Unter weiterem Rühren werden dann 20g γ -Brom-butterester zutropft und der Brei bis zum Lösen (ca. 12 - 15 Std.) unter Rückfluss erwärmt. Man giesst auf mit konz. Schwefelsäure versetztes Eis, trennt die Benzolschicht ab, schüttelt die wässrige Phase mit Benzol aus, vereinigt die Auszüge, trocknet über Calciumchlorid und zieht das Lösungsmittel ab. Bei der nachfolgenden Destillation des Rückstandes geht fast alles zwischen 75 - 100°C/11 Torr über. Dies kann ein Gemisch von Cyclopropan-carbonsäureester, restlichem γ -Brom-buttersäureester und nicht umgesetzten XV sein. Eine zweite Fraktion zwischen 130 - 135°C/0.7 Torr fällt mit einer Ausbeute von 2.5 g = 10% d.Th. an. Nach der Analyse scheint dies noch kein einheitliches Produkt zu sein.

Analyse:	3.277 mg Substanz (2):	7.646 mg CO ₂	2.565 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₂₂ O ₅	(270.32)	Ber.: 62.20% C	8.20% H
		Gef.: 63.67	8.76

b) Michael-Addition von Cyclohexanon-2-carbonsäureester an Acrylsäure-äthylester:

17 g XVI werden in 100 ml thiophenfreiem, absoluten Benzol gelöst und mit 0.5 g fein verteiltem Natrium versetzt. Unter Rühren lässt man den Acrylsäureester zutropfen. Nach der Zugabe wird weiter gerührt und 2 Std. auf dem Wasserbad gehalten. Die Destillation des aufgearbeiteten Produktes liefert neben einem geringen Vorlauf eine Fraktion von 14 g = 50% d.Th. zwischen 112 - 113°C/0.7 Torr sowie eine weitere zwischen 150 - 160°C/0.7 Torr und einen verharzten Kolbenrückstand. Dieser und die höher siedende Fraktion deuten darauf, dass die Michael-Addition auf der ersten Stufe nicht stehen bleibt. Die Fraktion bei 112 - 113°C/0.7 Torr wird rektifiziert und zur Analyse gegeben.

Analyse:	3.319 mg Substanz (27):	7.662 mg CO ₂	2.472 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₂₂ O ₅	(270.32)	Ber.: 62.20% C	8.20% H
		Gef.: 63.00	8.33

1. Azelainsäure XXV

Kaliumsalz des Cyclopentanon-2-carbonsäureesters XXI

Nach R. MAYER (Lit. 33) werden 56 g Ätzkali in 15 ml Wasser und 250 ml 96proz. Äthanol gelöst, und dazu in der Kälte unter kräftigem Rühren während

3 Min. 156 g XV eingetropft. Nach etwa 2 Min. wird der dicke, weisse Niederschlag mit ca. 50 ml Äther versetzt und sofort abgesaugt. Da 19 g von eingesetztem XV zurückgewonnen werden konnten, so beträgt die Ausbeute an dem Kaliumsalz 143 g = 85% d.Th.

γ -[2-Carbäthoxy-1-cyclopentanon-(2)]-buttersäure-äthylester XXII

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Rührwerk, Rückflusskühler und Calciumchlorid-Rohr, werden 125 ml absolutes Benzol mit 7 g Kaliumsalz XXI und 10 g γ -Brom-buttersäureester unter dauerndem Rühren rückflusssgekocht. Nach 20 Std. ist der anfängliche Brei verschwunden und KBr hat sich abgeschieden. Bei der fraktionierten Destillation des Filtrats geht nach einem geringen Vorlauf bei 60 - 70°C/0.7 Torr der Hauptanteil zwischen 127 - 130°C/0.7 Torr mit einer Ausbeute von 4,8 g = 49% d.Th. an XXII.

γ -(Cyclopentanon-2)-buttersäure-methylester XXIII:

33 g XXII werden durch Kochen mit 30 ml konz. Salzsäure und 30 ml Eisessig verseift und decarboxyliert. Die freie Säure wird nach bekannter Methode in den Methylester übergeführt. Bei der Destillation geht Substanz XXIII mit 20 g = 90% d.Th. zwischen 100 - 109°C/0.7 Torr über.

γ -(Cyclopentanon-2)-buttersäure XX:

Ein Teil der rohen freien Säure wird durch Destillation gereinigt. Sdp. 140 bis 145°C/0.7 Torr.

Analyse:	3.311 mg Substanz (38):	7.764 mg CO ₂	2.505 mg H ₂ O
C ₉ H ₁₄ O ₃	(170.20)	Ber.: 63.51% C	8.29% H
		Gef.: 63.99	8.46

δ -Keto-azelainsäure-diäthylester XXIV

Mittels der nitrosierenden Spaltung werden 17 g Methylester XXIII mit 16.5 g Äthylnitrit und 13.5 ml konz. Salzsäure in 13 g = 55% d.Th. destillierten Ketoester XXIV mit dem Sdp. 125 - 130°C/0.7 Torr übergeführt.

Analyse:	3.682 mg Substanz (57):	8.125 mg CO ₂	2.752 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₂₂ O ₅	(258.31)	Ber.: 60.44% C	8.58% H
		Gef.: 60.22	8.36

Azelainsäure XXV

12 g XXIV werden in 60 ml Diglykol mit 12 ml Hydrazinhydrat und 12 g Ätzkali nach Wolff-Kishner reduziert. Die Ausbeute an farbloser, kristalliner

Azelainsäure mit dem Smp. $105.5 - 106.5^{\circ}\text{C}$ (Lit. 55 106 - 106.5°C) beträgt $5.5\text{ g} = 66\%$ d.Th. oder 16% d.Th. über alle Stufen hinweg.

2. Thapsiasäure XXIX

ω -(Cyclopentanon-2)-undecansäure-methylester XXVI:

19.4 g Kaliumsalz XXI werden durch Kochen mit 35 g ω -Brom-undecansäure-ester in 150 ml trockenem Xylol alkyliert. Nach 24 Stunden kann aufgearbeitet werden. Das Alkylierungsprodukt wird mit 10 ml konz. Salzsäure und 10 ml Eisessig verseift und decarboxyliert. Die rohe freie Säure wird wie üblich verestert. Der Methylester XXVI destilliert als gelbes Öl zwischen $135 - 140^{\circ}\text{C}/0.7$ Torr mit einer Ausbeute von $8.5\text{ g} = 30\%$ d.Th. über.

ω -Keto-tetradecandicarbonsäure-diäthylester XXVII

Die nitrosierende Spaltung wird an 5 g XXVI mit 4 g Äthylnitrit in einer Lösung von 0.5 g Natrium auf 50 ml absolutem Äthanol vorgenommen. Die Oximspaltung wird durch Zusatz von 3 ml konz. Salzsäure erzielt. Der Keto-ester XXVII siedet bei $170 - 180^{\circ}\text{C}/0.7$ Torr. Das erstarrte Destillat erhält man in einer Ausbeute von $4.2\text{ g} = 64\%$ d.Th. Nach Umkristallisieren aus Petroläther (Fraktion $30 - 60^{\circ}\text{C}$) kann der Smp. $30 - 31^{\circ}\text{C}$ des Rohproduktes auf 35 bis 36°C gebracht werden.

Analyse:	3.329 mg Substanz (55):	8.256 mg CO_2	2.946 mg H_2O
$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_5$	(356.49)	Ber.: 67.38% C	10.18% H
		Gef.: 67.68	9.90

Thapsiasäure-dimethylester XXVIII

Die Wolff-Kishner-Reduktion an 3.5 g XXVII liefert die freie Säure als braunen Brei, so dass die Reinigung durch fraktionierte Destillation ihres Dimethylesters erfolgt. Sdp. des Dimethylesters XXVIII: $160 - 165^{\circ}\text{C}/0.7$ Torr. Aus Methanol umkristallisiert resultieren feine Schüppchen mit dem Smp. 53 bis 53.5°C .

Thapsiasäure XXIX:

Die Verseifung mit methanolischer Kalilauge liefert die freie Säure. Aus Aceton umkristallisiert erhält man $1.7\text{ g} = 60\%$ d.Th. Thapsiasäure in Form farbloser Kristalle mit dem Smp. $124.4 - 125.5^{\circ}\text{C}$ (Lit. 56 124 - 124.2°C).

G. Versuche zur Acyloinkondensation in heterogener Phase

Bei allen Autoren, welche die Acyloinkondensation für ihre präparativen Zwecke verwenden, findet man die Arbeitsvorschriften von V. PRELOG et al. (Lit. 1) und M. STOLL et al. (Lit. 34, 35). Kombiniert man deren Arbeitsmethodik mit einigen Hinweisen von A. BLOMQUIST et al. (Lit. 51), so kommt man zu folgender allgemeinen Vorschrift, die ich bei all meinen Kondensationsversuchen befolgt habe:

Apparative Anordnung:

Die Kondensationen werden in einem 1-Liter Dreihalskolben (3 x NS 29) vorgenommen, der mit einem Vibrationsmischer ¹⁾ als Rührwerk versehen ist. An einem der Seitenschliffe befindet sich ein Verdünnungsaufsatz, der seinerseits einen Rückflusskühler mit Gasableitungsrohr trägt. Ein Calciumchlorid-Rohr an diesem Stutzen schützt den Kolbeninhalt vor Luftfeuchtigkeit. Auf dem Rückflusskühler befindet sich ein Präzisionstropftrichter mit Druckausgleich. Der andere Seitenschliff ist mit einer Gaseinleitungskappe verschlossen, durch welche man den sorgfältig getrockneten LINDE-Lampenstickstoff einleitet. Geheizt wird der Kolben mit einer Pilz-Heizhaube.

Reaktion:

Bei raschem Rückfluss des Lösungsmittels schmilzt das eingetragene Natrium und das Vibrationsgerät kann auf die entsprechende Frequenz gebracht werden. Nach ca. 10 Min. ist das Natrium vollständig dispergiert. Zu der heftig siedenden und durchmischten, grauen Suspension wird nun der in Xylol gelöste ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-fettsäure-methylester langsam durch den Präzisionstropftrichter zugetropft. Der Stickstoffstrom wird die ganze Zeit über beibehalten. Nach der jeweiligen Zutropfzeit wird noch eine weitere Stunde geheizt und durchmischt. Dann wird die Heizung abgestellt und das noch nicht umgesetzte Natrium durch Zugabe von Methanol unschädlich gemacht. Die anschließende Hydrolyse des Reaktionsgemisches wird unter weiterem Durchmischen und Stickstoffstrom bei der Temperatur eines Eisbades mit Eisessig durchgeführt.

Aufarbeitung:

Der Kolbeninhalt wird mit Wasser verdünnt und die Xylolschicht abgetrennt. Um saure Anteile zu entfernen, wird diese mehrmals mit Natrium-bicarbonatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter

¹⁾ Firma Bopp u. Reuther GmbH. Mannheim-Waldhof; Typ E 1

Stickstoff im Wasserstrahlvakuum über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Der meist dunkel gefärbte, zähe Rückstand wird der Hochvakuumdestillation unterworfen.

L. Kondensation der Methyl-ester

Cyclodecan-ol-on (Sebacoin):

Aus 115 g Sebacinsäure-dimethylester erhielt ich 40 g = 46% d.Th. an Sebacoin (Lit. 1 42%, Lit. 51 55%, Lit. 52 53%). Es ist ein hellgelbes Öl, das zwischen 120 - 130°C/12 Torr übergeht und in der Vorlage erstarrt. Aus Äther/Petroläther umgelöst erhält man farblose Prismen mit dem Schmp. 40.5 - 41°C (Lit. 42°C).

Kondensationsversuch mit ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthensäure-methylester V:

In 400 ml Xylol werden 1 g (40 mMol) Natrium dispergiert. 2.78 g (10 mMol) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthensäure-methylester, in 200 ml Xylol gelöst, tropft man über die Dauer von 8 Std. zu. Danach hält man noch eine Std. am Mischen und Kochen. Die anfangs farblose Suspension färbt sich nach Zugabe von ca. 50 ml leicht gelb und ist gegen Ende in ein helles Ocker übergegangen. Der Kolbenrand überzieht sich mit einem Film hellbraunen Polymerisats. Beim Zersetzen des nicht umgesetzten Natriums mit 25 ml Methanol färbt sich die Lösung hellbraun und wird trüb. Das Ansäuern erfolgt mit 10 ml Eisessig. Der bei der Aufarbeitung verbleibende Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

1. Fraktion 110 - 120°C/0.01 Torr	20 mg
2. Fraktion 135 - 140°C/0.01 Torr	400 mg gelbes Öl
Rückstand	500 mg dunkles Harz

Aus dem Bicarbonat-Auszug bei der Aufarbeitung wird ein saurer Anteil isoliert und nach der üblichen Methode verestert, aufgearbeitet und destilliert. Bei 150 - 155°C/0.01 Torr gehen 900 mg gelbes Öl über, wobei ein geringer Rückstand verbleibt. Es ist unverändertes Ausgangsprodukt.

Obige 2. Fraktion wird nochmals destilliert und zur Analyse gegeben.

Analyse:	3.784 mg Substanz (104):	9.685 mg CO ₂	2.769 mg H ₂ O
	Gef. :	69.85% C	8.19% H

Acyloin

$C_{14}H_{18}O_2$	(218.28)	Ber.:	77.03	8.31
-------------------	----------	-------	-------	------

Diketon

$C_{14}H_{16}O_2$	(216.27)	Ber.:	77.75	7.46
-------------------	----------	-------	-------	------

Carbinol

$C_{15}H_{22}O_3$	(250.33)	Ber.:	71.97	8.86
-------------------	----------	-------	-------	------

β -Keto-carbonsäureester

$C_{15}H_{18}O_3$	(246.29)	Ber.:	73.15	7.37
-------------------	----------	-------	-------	------

Kondensationsversuch mit ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-undecansäure-methylester XVII:

In 400 ml Xylol werden 1 g (40 mMol) Natrium dispergiert. Innerhalb von 8 Std. werden 3.30 g (10 mMol) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-undecansäure-methylester in 200 ml Xylol zutropft. Wie in dem vorhergegangenen Kondensationsversuch verfärbt sich die anfangs farblose Suspension mit steigender Zugabe des Dimethylesters in ein kräftiges Ocker. Gleichzeitig setzt sich am Kolbenrand ein wenig braunes Harz ab. Nach erfolgter Zugabe wird der Kolbeninhalt noch eine weitere Stunde gekocht und durchmischt. Das nicht umgesetzte Natrium zersetzt man mit 25 ml Methanol. Mit 10 ml Eisessig wird angesäuert. Es wird wie üblich aufgearbeitet, wobei kein wesentlicher saurer Anteil ausgeschüttelt werden kann; der Rückstand wird nach Abziehen des Lösungsmittels, der Hochvakuumdestillation unterworfen. Ohne nennenswerten Vorlauf gehen zwischen 165 - 172°C/0.01 Torr 1.5 g dickflüssiges, gelbes Öl über. Die Siedegrenzen des Ausgangsproduktes sind 170 - 180°C/0.01 Torr. Wenn auch von dem Ausgangsprodukt kein IR-Spektrum vorliegt, so zeigt dennoch das IR-Spektrum des bei der Kondensation erhaltenen gelben Öles keine auffallenden Abweichungen von den Spektren der Substanzen, die sich von dem Ausgangsprodukt nur in dem Mehrgehalt einer oder zweier Methylengruppen in der Fettsäurekette unterscheiden. Es kann also angenommen werden, dass das Ausgangsprodukt zum grössten Teil zurückgewonnen wurde. Die restliche Substanz hat sich unter diesen Bedingungen zu dem Harz am Kolbenrand polymerisiert oder ist im Kölbchen als undestillierbar zurückgeblieben.

Kondensationsversuch mit ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester XXII:

In 400 ml Xylol werden 1 g (40 mMol) Natrium dispergiert. In die siedende und durchmischte Suspension werden 3.77 g (10 mMol) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester in 200 ml Xylol innerhalb eines Zeitraumes

von 8 Std. zugetropft. Man lässt noch eine weitere Stunde reagieren. Auch bei diesem Kondensationsversuch färbt sich die Lösung gelbbraun und es scheidet sich ein braunes Harz ab. Das nicht umgesetzte Natrium wird mit 25 ml Methanol zersetzt und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Aus dem Bicarbonatauszug kann 1 g freie Säure isoliert werden, die man wie üblich verestert, aufarbeitet und destilliert. Ein gelbes Öl geht wie das Ausgangsprodukt zwischen 195 - 200°C/0.01 Torr über. Als Neutralanteil gehen bei 168 - 180°C/0.01 Torr 1 g gelbes Öl über; 1.4 g schwarzer Teer bleiben im Destillationskölbchen zurück.

Analyse:	3.049 mg Substanz (127):	8.380 mg CO ₂	2.709 mg H ₂ O
	Gef.:	75.00% C	9.94% H

Acyloin

C ₂₁ H ₃₂ O ₂	(316.5)	Ber.:	79.71	10.19
--	---------	-------	-------	-------

Diketon

C ₂₁ H ₃₀ O ₂	(314.5)	Ber.:	80.21	9.62
--	---------	-------	-------	------

Carbinol

C ₂₂ H ₃₆ O ₃	(348.5)	Ber.:	75.81	10.41
--	---------	-------	-------	-------

β -Keto-carbonsäureester

C ₂₂ H ₃₂ O ₃	(344.5)	Ber.:	76.69	9.36
--	---------	-------	-------	------

Zur Trennung eines eventuellen Substanzgemisches wird das Kondensationsprodukt mit 1.2 g 4-Phenyl-semicarbazid in 40 ml Methanol und 4 ml Eisessig 2 Std. am Rückfluss gekocht und dann der Kristallisation überlassen. Nach einigen Tagen scheiden sich aus der roten Lösung hellgelbe Kristalle ab, die nach dem Absaugen den Schmp. 240 - 241°C des Hydrazo-dicarbonanilids (Lit. 57 245°C) zeigen. Das Filtrat wird aufgearbeitet und destilliert. Bei 185 - 190°C/0.01 Torr geht ein gelbes Öl über. Dessen IR-Absorptionsspektrum (Nr. 2) erweist sich als völlig identisch mit dem des Ausgangsproduktes (Nr. 1).

II. Kondensation der Phenylester

ω -(o-Phenoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-phenylester:

a) Verseifung des ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)pelargonsäure-methylester:

2.5 g ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-methylester werden mit 10 ml einer 10proz. methanolischen Kalilauge 8 Std. am Rückfluss gehalten. Die danach mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnte methanolisch-alkalische Lösung wird zur Entfernung von Neutralstoffen mit Methylenchlorid ausge-

schüttelt. Beim Ansäuern fällt die freie Säure flockig aus. Zur Isolierung wird sie in Methylenchlorid aufgenommen und dann das Lösungsmittel abdestilliert.

b) Darstellung des Säurechlorides:

Die freie Säure wird mit 14 ml gereinigtem Thionylchlorid übergossen und 2 Std. auf dem Dampfbad am Rückfluss erwärmt. Nach ca. 1 Std. hört die Chlorwasserstoff-Entwicklung auf. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum abgezogen.

c) Umsetzung mit Phenol:

Der Kolbenrückstand wird mit Phenol im Überschuss versetzt und 3 Std. bei 130 - 140°C im Ölbad gehalten. Zum Reaktionsgemisch wird noch eine Spatelspitze Toluol-sulfo-säure zugegeben. Bei der Aufarbeitung giesst man den Kolbeninhalt in Wasser und nimmt die sich ölig abscheidenden Anteile in Methylenchlorid auf. Lösungsmittel und Phenol werden im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Zwischen 190 - 200°C/0.01 Torr fängt man ein dickes, gelbes Öl auf, das in der Vorlage zu einem Kristallbrei erstarrt. Die Ausbeute beläuft sich auf 2.3 g.

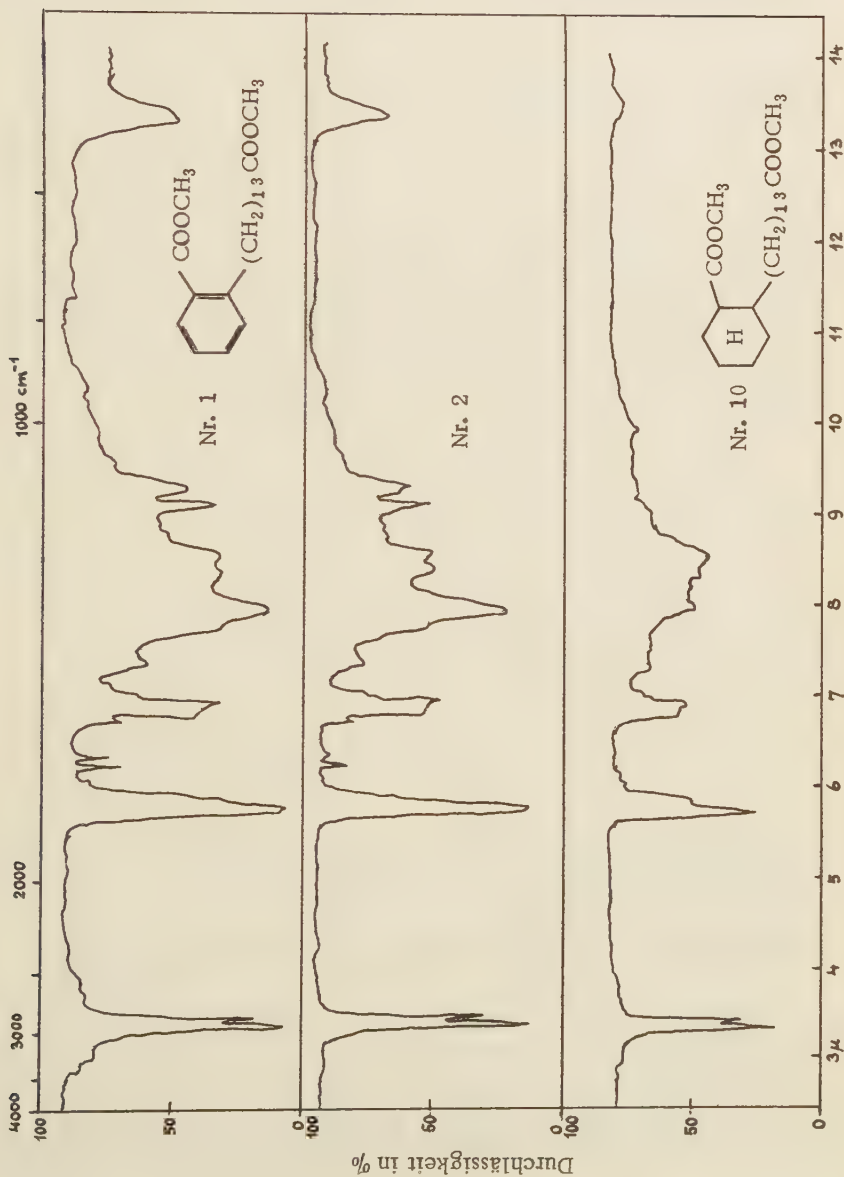
Kondensationsversuch mit ω -(o-Phenoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-phenylester:

In 400 ml Xylol werden 1 g (40 mMol) Natrium dispergiert. 2.3 g (5 mMol) des ω -(o-Phenoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-phenylesters in 200 ml Xylol werden in 6 Std. zugetropft. Auch hier lässt man danach noch eine Stunde mischen und kochen. Mit 25 ml Methanol beseitigt man das überschüssige Natrium und säuert die Lösung mit 10 ml Eisessig an. Aus dem Bicarbonat-Auszug kann nur wenig freie Säure isoliert werden. Die Hochvakuumdestillation des aufgearbeiteten Produktes liefert:

1. Fraktion	90-120°C/0.01 Torr	ca. 100 mg
2. Fraktion	160-170°C/0.01 Torr	700 mg
schwarzer Kolbenrückstand		500 mg

Der übereinstimmende Siedepunkt der 2. Fraktion mit dem ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-pelargonsäure-methylester legt den Verdacht nahe, dass im Zuge der Zersetzung des überschüssigen Natriums mit dem Methanol eine Umeesterung des nicht reagierten Phenylesters zum Methylester erfolgt ist.

Zur näheren Untersuchung der 2. Fraktion wird diese mit 10 ml einer 5proz. methanolischen Kalilauge einer milden Verseifung unterworfen. Nach 6stündigem Kochen wird die orangefarbene Lösung mit 50 ml Wasser verdünnt. Obwohl sich



keine Neutralstoffe sichtbar abscheiden, wird die alkalische Lösung mehrmals mit kleinen Portionen Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, eingeeengt und destilliert. Es können in den Siedegrenzen von 135 - 140°C/0.01 Torr 70 mg eines gelben, erstarrenden Öles aufgefangen werden.

Analyse:	5.212 mg Substanz (163):	15.45 mg CO ₂	5.06 mg H ₂ O
	Gef.:	80.90% C	10.86% H
Acyloin			
C ₁₆ H ₂₂ O ₂	(246.34)	Ber.:	78.01 9.00

Die obige alkalische Lösung wird unter Schütteln einer eiskalten konz. Salzsäure zugetropft, wobei sich in Flocken eine Säure abscheidet. Diese wird mit 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und durch mehrstündiges Kochen mit 12 ml Methanol und 0.6 ml konz. Schwefelsäure verestert, dann aufgearbeitet und destilliert. Man erhält bei 165 - 170°C/0.01 Torr 300 mg eines gelben Öles.

Analyse:	5.090 mg Substanz (164):	13.19 mg CO ₂	3.64 mg H ₂ O
C ₁₈ H ₂₆ O ₄	(306.39)	Ber.:	70.56% C 8.55%
		Gef.:	70.72 8.00

Das Analysenergebnis bestätigt die Annahme der Umesterung.

ω -(o-Phenoxy-carbonyl-phenyl)-laurinsäure-phenylester:

2 g des ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-laurinsäure-methylesters durchlaufen unter den gleichen Bedingungen wie im vorigen Abschnitt die Stufen der

- a) Verseifung
- b) Darstellung des Säurechlorides
- c) Umsetzung mit Phenol

Nach der Aufarbeitung und Destillation erhält man mit einer Ausbeute von 2 g ein erstarrendes Öl, welches bei 230 - 240°C/0.01 Torr überdestilliert.

Kondensationsversuch mit ω -(o-Phenoxy-carbonyl-phenyl)-laurinsäure-phenylester:

0.5 g Natrium, in 300 ml Xylol dispergiert, kommen innerhalb von 6 Std. mit einer Lösung von 1.4 g (3 mMol) ω -(o-Phenoxy-carbonyl-phenyl)-laurinsäure-phenylester in 150 ml Xylol zur Reaktion. Zusätzlich 1 Std. kochen, dann mit 25 ml Methanol und 10 ml Eisessig behandeln. Im Bicarbonat-Auszug nur wenig freie Säure. Die Hochvakuumdestillation des aufgearbeiteten Rückstandes liefert:

1. Fraktion	110-140°C/0.01 Torr	50 mg
2. Fraktion	175-180°C/0.01 Torr	400 mg
schwarzer KÖlbchenrückstand		500 mg

Auch hier besteht die Möglichkeit einer Umesterung des Phenyl-esters in den Methylester.

Die 2. Fraktion wird mit 10 ml einer 5proz. methanolischen Kalilauge 6 Std. gekocht und dann aufgearbeitet. Der in Flocken sich abscheidende saure Anteil wird in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich mit Methanol und konz. Schwefelsäure in den Methylester übergeführt. Die bei der Aufarbeitung anfallenden neutralen Stoffe werden wie im vorhergegangenen Versuch isoliert und destilliert. Zwischen 140 - 145°C/0.01 Torr siedet ein gelbes Öl über.

Analyse:	4.815 mg Substanz (161):	14.45 mg CO ₂	4.88 mg H ₂ O
	Gef.:	81.90% C	11.34% H
Acyloin			
C ₁₉ H ₂₈ O ₂	(320.47)	Ber.:	79.13
			9.79

Die in den Methylester übergeführten sauren Anteile ergeben bei der Destillation folgende Fraktion. Fast ohne Vorlauf fängt man zwischen 180 - 185°C/0.01 Torr ein gelbes Öl auf.

Analyse:	4.713 mg Substanz (162):	12.49 mg CO ₂	3.87 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₃₂ O ₄	(348.47)	Ber.:	72.38% C
		Gef.:	72.32
			9.19

Die Analyse bestätigt die Umesterung.

III. Kondensation des hydrierten Produktes

ω -(o-Methoxy-carbonyl-cyclohexyl)myristinsäure-methylester:

a) Die katalytische Hydrierung bei Normaldruck und Raumtemperatur nach der Vorschrift von D.J. CRAM (Lit. 40) führt zu keinem Erfolg. Das Ausgangsprodukt wird unverändert zurückgewonnen.

b) Auch die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel im Autoklaven bei 70 atm und 115°C zeigt sich erfolglos. Erst bei den Bedingungen von 150 atm und 200°C erhält man eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit mit dem Sdp. 160 - 165°C/0.01 Torr in einer Ausbeute von 75% d.Th. Aus dem IR-Absorptionsspektrum (Nr. 10) S. 58a kann man erkennen, dass aromatische Begleitstoffe nur noch in Spuren enthalten sind. Allerdings fällt die Analyse (165) auch nach Rektifizierung des Esters aus der Fehlergrenze heraus.

Analyse:	4.572 mg Substanz (165):	12.59 mg CO ₂	4.45 mg H ₂ O
C ₂₃ H ₄₂ O ₄	(382.57)	Ber. : 72.20% C	11.07% H
		Gef. : 75.15	10.89

Kondensationsversuch mit ω -(o-Methoxy-carbonyl-cyclohexyl)-myristinsäure-methylester:

Die Acyloinkondensation wird wie in den bisherigen Versuchen an 2.5 g des hydrierten Produktes vorgenommen. Im Gegensatz zu den Ansätzen der aromatischen Substanzen scheidet sich im Verlauf der Reaktion wesentlich mehr braunes, polymeres Produkt ab. Die Destillation des Rückstandes der Aufarbeitung liefert folgende Fraktionen:

1. Fraktion	90-150°C/0.01 Torr	
2. Fraktion	170-220°C/0.01 Torr	900 mg gelbes Öl
Verharzter Rückstand		ca. 2 g

Nach milder Verseifung der 2. Fraktion werden die anfallenden Neutralstoffe durch Destillation gereinigt. Sdp. 140 - 150°C/0.01 Torr; Ausbeute 100 mg. Die Analyse (167) deutet nicht auf ein einheitliches Produkt.

Analyse:	4.297 mg Substanz (167):	13.07 mg CO ₂	4.62 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₃₈ O ₂	(322.51)	Ber. : 78.20% C	11.88% H
		Gef. : 83.01	12.03

H. Versuche zur Acyloinkondensation in homogener Phase

Als allgemeine Vorschrift dienen die Arbeitsmethoden von M.S. Kharasch et al. (Lit. 43) und J.C. SHEEHAN et al. (Lit. 44).

Apparative Anordnung:

In einem halbkugelförmigen Dewargefäß, gefüllt mit einem Gemisch aus Trichloräthylen und Trockeneis, befindet sich ein $\frac{1}{2}$ -Liter Dreihalskolben, der mit Rührwerk, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehen ist. Ein Dreiweghahn ermöglicht das getrennte Einblasen von getrocknetem Ammoniak und Stickstoff.

Reaktion:

Das dem Ansatz entsprechende, krustenfreie Natrium wird in kleinen Stücken eingetragen. Nach etwa 20 Min. hat sich dieses im flüssigen Ammoniak mit blau-schwarzer Farbe vollständig gelöst. Gleichzeitig beginnt man aus dem

Präzisionstropftrichter die in abs. Äther gelöste, berechnete Menge an ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-fettsäure-methylester langsam zuzutropfen, wobei man ständig rührt und Stickstoff hindurchleitet. Nach Beendigung des Zutropfens behält man die Bedingungen noch eine Stunde bei, entfernt dann den Dewar und lässt das Reaktionsgemisch unter Rühren und Stickstoff auf Raumtemperatur kommen. Dabei reißt der Stickstoffstrom den verdampfenden Ammoniak mit. Durchleiten über Nacht entfernt das Ammoniak quantitativ. Um eventuell doch noch nicht umgesetztes Natrium unschädlich zu machen, tropft man in die farblose oder farblos werdende Suspension unter Rühren und Stickstoff etwas Methanol in Äther. Anschliessend neutralisiert man bei einer Innentemperatur von 0°C das Natriumenolat des Acyloins, sowie das Natrium-methylat mit einer Mischung aus Eisessig in Äther.

Aufarbeitung:

Der Kolbeninhalt wird mit Wasser verdünnt, die Ätherschicht abgetrennt und diese mit Natrium-bicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Auszüge werden mit Ammoniumchlorid gesättigt, zweimal mit Äther extrahiert und dann mit konz. Salzsäure angesäuert. Die bei der Reaktion entstehenden sauren Anteile werden auf diese Weise isoliert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel über eine Kolonne abgezogen. Der Rückstand wird der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Kondensationsversuch mit ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-önanthensäure-methylester V:

In den Reaktionskolben wird die Lösung aus 1 g (40 mMol) Natrium in 150 ml flüssigem Ammoniak und 100 ml absolutem Äther (Ammoniak : Äther = 60 : 40) vorgelegt. Die Lösung aus 2,78 g (10 mMol) V in 100 ml abs. Äther wird über einen Zeitraum von 6 Std. zutropft, wenn auch nach J. C. SHEEHAN (Lit. 44) die Zutropfgeschwindigkeit bei seinen Versuchen wenig oder gar keinen Effekt auf die Ausbeute zeigt. Im Laufe der Zugabe hellt sich die Farbe der Lösung über blaugrün nach hellgelb auf. Wie in der Vorschrift beschrieben, werden nach dem Vertreiben des Ammoniaks 1 ml Methanol in 50 ml Äther eingerührt. Die anschliessende Neutralisation erfolgt mit 10 ml (40 mMol) Eisessig in 50 ml Äther innerhalb von 10 Min. Aus dem Bicarbonat-Auszug werden die sauren Anteile isoliert, verestert, aufgearbeitet und destilliert. Auf diese Weise kann man ca. 50% des eingesetzten Materials zurückgewinnen. Aus dem Ätherrückstand hinterbleibt ein brauner, hochviskoser Rückstand, der bei der Hochvakuumdestillation folgende Fraktionen anfallen lässt.

- | | | |
|-------------|---------------------|---------------------|
| 1. Fraktion | 150-152°C/0.01 Torr | 20 mg gelbes Öl |
| 2. Fraktion | 198-210°C/0.01 Torr | 800 mg Kristallbrei |
- verharzter Kőlbchenrőckstand

Die erstarrte 2. Fraktion zeigt aus Benzol umkristallisiert den Schmp. 108 bis 109°C. Das Analysenergebnis bestätigt den Verdacht, dass lediglich eine Verseifung zur ω -(o-Carboxy-phenyl)-őnanthsure eingetreten ist.

Analyse:	3.609 mg Substanz (102):	8.949 mg CO ₂	2.316 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₈ O ₄	(250.30)	Ber.: 67.17% C	7.26% H
		Gef.: 67.67	7.18

Kondensationsversuch mit ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester:

1 g (40 mMol) Natrium werden in 150 ml flőssigem Ammoniak und 100 ml abs. Äther gelőst. In die gerőhrte, blau-schwarze Lősung wird őrber den Zeitraum von 6 Std. die Lősung von 3.77 g (10 mMol) ω -(o-Methoxy-carbonyl-phenyl)-myristinsäure-methylester zugetropft. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung hinterbleibt ein orangefarbener, viskoser Rőckstand, der destilliert wird.

- | | | |
|-------------|---------------------|------------------|
| 1. Fraktion | 150-170°C/0.01 Torr | 10 mg |
| 2. Fraktion | 195-210°C/0.01 Torr | 200 mg gelbes Öl |
- ca. 1 g hinterbleiben als nicht destillierbarer Rőckstand.

Aus dem Bicarbonat-Auszug kőnnen nach Veresterung 1.2 g des eingesetzten Produktes herausdestilliert werden.

Die 2. Fraktion erweist sich als unverändertes Ausgangsprodukt.

Literaturverzeichnis

- 1) V. PRELOG, L. FRENKIEL, M. KOBELT, P. BARMAN Helv. chim. Acta 30, 1741 (1947).
- 2) R. HUISGEN, E. RAUENBUSCH Dissertation München (1955).
- 3) P.L. de BENNEVILLE J. org. Chem. 6, 462 (1941).
- 4) A. v. BAEYER, O. MANASSE Chem. Ber. 27, 1912 (1894).
- 5) A. HANTZSCH, O. WOHLBRÜCK Chem. Ber. 20, 1320 (1887).
- 6) W. DIECKMANN Chem. Ber. 33, 579 (1900).
- 7) A. v. BAEYER Chem. Ber. 28, 1586 (1895).
- 8) H. v. PECHMANN, N.V. SIDGWICK Chem. Ber. 37, 3816 (1904).
- 9) R.W.L. CLARKE, A. LAPWORTH, E. WECHSLER J. chem. Soc. (London) 93, 30 (1908).
- 10) R.B. WOODWARD, W.v. E. DOERING J. Amer. chem. Soc. 67, 860 (1945).
- 11) R. LUKEŠ, J. PLEŠEK Chem. Listy (1956).
- 12) W. HÜCKEL, E. GOTH Chem. Ber. 57, 1285 (1924).
- 13) W.E. BACHMANN, D.G. THOMAS J. Amer. chem. Soc. 64, 94 (1942).
- 14) R.O. CLINTON, S.C. LASKOWSKI J. Amer. chem. Soc. 70, 3135 (1948).
- 15) G. BÜCHI, O. JEGER Helv. chim. Acta 32, 538 (1949).
- 16) H.W. HEINE, H. JONES J. Amer. chem. Soc. 73, 1361 (1951).
- 17) S.W. FOX, E.H. POLAK, M.W. BULLOCK, Y. KOBAYASHI J. Amer. chem. Soc. 73, 4979 (1951).
- 18) J.B. CONANT, J.B. SEGUR, W.R. KIRNER J. Amer. chem. Soc. 46, 1884 (1924).
- 19) C.S. MARVEL, D.W. MACCORQUODALE, F.E. KENDALL, W.A. LAZIER J. Amer. chem. Soc. 46, 2838 (1924).
- 20) R. HUISGEN, V. VOSSIUS Dissertation München (1955).
- 21) H. HUNSDIECKER, C. HUNSDIECKER Chem. Ber. 75, 291 (1942).
- 22) R. HUISGEN, H. BRADE Dissertation München (1953).
- 23) G.D. JOHNSON, W.B. LINDSEY, B.R. JONES J. Amer. chem. Soc. 78, 461 (1956).
- 24) W.E. BACHMANN, G.D. JOHNSON J. Amer. chem. Soc. 71, 3463 (1949).
- 25) G. LOCK Österr. Chem.-Ztg. 1950, 51.

- 26) E. MARTIN Org. React. I, 155.
- 27) L.F. FIESER J. Amer. chem. Soc. 76, 1945 (1954).
- 28) W. DIECKMANN Liebig s Ann. 317, 27 (1901).
- 29) H.T. OPENSHAW, R. ROBINSON J. chem. Soc. (London) 1937, 941.
- 30) HOUBEN-WEYL VIII, 576
(N.N. CHATTERJEE, B.K. DAS,
G.N. BARPUJARI J. indian. chem. Soc. 17, 161 (1940).
- 31) R.P. LINSTEAD, E.M. MEADE J. chem. Soc. (London) 1934, 935.
- 32) R. MAYER Ang. Chemie 68, 169 (1956).
- 33) V.L. HANSLEY C.A. 35, 2534 (1941).
- 34) M. STOLL, J. HULSTKAMP Helv. chim. Acta 30, 1815 (1947).
- 35) M. STOLL, A. ROUVE Helv. chim. Acta 30, 1822 (1947).
- 36) L. RUZICKA et al. Helv. chim. Acta 9, 249, 339, 389,
499 (1926).
- 37) K. ZIEGLER, H. EBERLE,
H. OHLINGER Liebig s Ann. 504, 94 (1933).
- 38) R. KELLY, D. MACDONALD,
K. WIESNER Nature (London) 166, 225 (1950).
- 39) D.J. CRAM, H. STEINBERG J. Amer. chem. Soc. 73, 5691 (1951);
74, 5388 (1952).
- 40) D.J. CRAM, N.L. ALLINGER J. Amer. chem. Soc. 76, 726 (1954);
76, 2363 (1954).
- 41) A. WAHL Bull. Soc. chim. France (4) 3, 947 (1908).
- 42) J. ENGLISH, jr., J.W. LYNN J. Amer. chem. Soc. 73, 4284 (1951).
- 43) M.S. KHARASCH, E. STERN-
FELD, F.R. MAYO J. org. Chem. 5, 362 (1940).
- 44) J. C. SHEEHAN, R.A. CODERRE
P.A. CRUICKSHANK J. Amer. chem. Soc. 75, 6231 (1953).
- 45) W.E. TRUCE, C.E. OLSON J. Amer. chem. Soc. 74, 4721 (1952).
- 46) S. FRIED, R.D. KLEENE J. Amer. chem. Soc. 62, 3258 (1940).
- 47) E.P. KOHLER, M. TISHLER,
H. POTTER, H.T. THOMPSON J. Amer. chem. Soc. 61, 1058 (1939).
- 48) H. MEERWEIN C. 104, II, 1758 (1933).
- 49) V. PRELOG, W. HINDEN Helv. chim. Acta 27, 1854 (1944).
- 50) V. PRELOG Helv. chim. Acta 28, 1679 (1945).
- 51) A.T. BLOMQUIST, R.E. BURGE,
A.C. SUSCY J. Amer. chem. Soc. 74, 3636 (1952).
- 52) V. PRELOG, K. SCHENKER,
H.H. GÜNTHARD Helv. chim. Acta 35, 1598 (1952).
- 53) F. KRAFFT, H. NÖRDLINGER Chem. Ber. 22, 818 (1889).

- 54) J. WALKER, J.S. LUMSDEN J. chem. Soc. (London) 79, 1194 (1894).
55) C. HARRIES Liebig s Ann. 343, 360 (1927).
56) P. CHUIT Helv. chim. Acta 9, 274 (1926).
57) Th. CURTIUS, A. BURKHARDT J. prakt. Chem. (2), 58, 218.

Lebenslauf

Am 16. Oktober 1929 wurde ich, Dieter Pawellek, als Sohn und zweites Kind des Lehrers Bruno P. und seiner Ehefrau Elisabeth P., geb. Nelhübel, in Ratibor geboren. Ich besuchte in Ratibor, Görlitz und Gleiwitz die Volksschule von 1936 bis 1940. Im letztgenannten Jahr konnte ich in die Oberschule übertreten. Seit 1940 also besuchte ich die Oberrealschule in Gleiwitz, Kattowitz und nach der Flucht aus meiner Heimat in Bad Kissingen. Dortselbst legte ich 1948 meine Reifeprüfung ab.

Nach einem kurzen Wiederaufbaudienst am Tiermedizinischen Institut begann ich im Sommer 1949 mit dem Studium der Chemie an der Universität München. Erst im vierten Semester erhielt ich einen Laborplatz. Im Juli 1952 bestand ich mein Vorexamen und im Januar 1955 mein Diplom-Hauptexamen. Danach begann ich unter Anleitung von Prof. Dr. R. Huisgen mit der Ausführung meiner Diplom- und Doktorarbeit.

Die schwierige wirtschaftliche Lage meiner Eltern zwang mich seit Studienbeginn dazu, während der Semesterferien als Werkstudent tätig zu sein.

